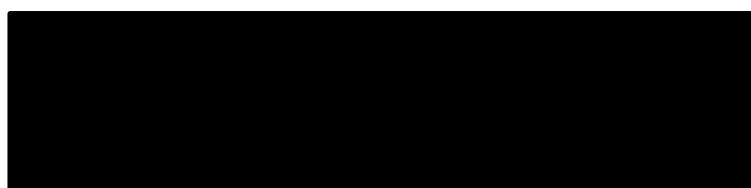


**Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu
z deksametazonem w leczeniu chorych
ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu
wcześniejszego leczenia**

Analiza problemu decyzyjnego



maj 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Cytowanie: [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], maj 2013.

Spis treści

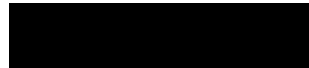
Spis treści	4
Skróty i akronimy	6
1 Cel analizy	9
2 Populacja	10
2.1 Definicja jednostki chorobowej	10
2.2 Klasyfikacja	10
2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka	11
2.4 Epidemiologia	12
2.5 Historia naturalna i rokowanie	15
2.6 Objawy	18
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka	19
2.8 Leczenie	21
2.9 Wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego	25
2.9.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego	25
2.9.1.1 Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2013)	25
2.9.1.2 Szczeklik 2012	26
2.9.1.3 Polska Unia Onkologii (PUO 2011)	26
2.9.1.4 Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT)	28
2.9.2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013)	30
2.9.3 British Committee for Standards in Haematology oraz UK Myeloma Forum (BCSH i UKMF 2012)	31
2.9.4 Grupa ekspertów, Europa 2012	31
2.9.5 Grupa ekspertów, Włochy 2012 (SIE, SIES, GITMO)	32
2.9.6 Medical Scientific Advisory Group (MSAG 2012)	32
2.9.7 Cancer Care Ontario (CCO 2012, 2010, 2008)	32
2.9.8 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2010)	33
2.9.9 European Society for Medical Oncology (ESMO 2010)	34
2.9.10 International Myeloma Working Group (IMWG 2009)	34
2.9.11 Prescrire 2009	35

2.9.12	Australian Prescriber 2009.....	35
2.9.13	Podsumowanie.....	35
2.10	Rekomendacje agencji HTA.....	37
3	Interwencja.....	42
3.1	Lenalidomid (Revlimid®).....	42
3.1.1	Dane produktu.....	42
3.1.2	Mechanizm działania.....	43
3.1.3	Zarejestrowane wskazania.....	43
3.1.4	Dawkowanie i sposób podania.....	43
3.1.5	Przeciwwskazania.....	46
3.1.6	Przedawkowanie.....	46
3.1.7	Działania niepożądane.....	46
4	Komparatory.....	53
4.1	Deksametazon.....	55
4.1.1	Dane produktu.....	55
4.1.2	Mechanizm działania.....	56
4.1.3	Zarejestrowane wskazania.....	56
4.1.4	Dawkowanie i sposób podania.....	56
4.1.5	Przeciwwskazania.....	56
4.1.6	Przedawkowanie.....	57
4.1.7	Działania niepożądane.....	57
5	Efekty zdrowotne.....	59
6	Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTM.....	61
7	Dotychczasowe finansowanie.....	62
8	Problem decyzyjny wg PICO.....	63
	Spis tabel.....	64
	Spis rysunków.....	65
	Piśmiennictwo.....	66

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
Hb	hemoglobina
Ig	immunoglobulina
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ISS	<i>International Staging System</i>
MGUS	gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>)
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MP	melfalan/prednizon
MPR	melfalan/prednizon/lenalidomid
MPT	melfalan/prednizon/talidomid
MPV	melfalan/prednizon/bortezomib
MSAG	<i>Medical Scientific Advisory Group</i>
MSS	przeżycie specyficzne dla chorych ze szpiczakiem mnogim (ang. <i>myeloma-specific survival</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NHSC	<i>National Horizon Scanning Centre</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBSCT	autologiczna transplantacja komórek macierzystych krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood stem cell transplantation</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PLD	pegylowana liposomalna doksorubicyna (ang. <i>pegylated liposomal doxorubicin</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PROs	samoocena wyników leczenia przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PUO	Polska Unia Onkologii
R	lenalidomid (Revlimid®)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>response rate</i>)
rrMM	nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczak mnogi (ang. <i>refractory/relapsed multiple myeloma</i>)
sCR	„przekonująca” odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>)
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMM	bezobjawowy/tłący szpiczak mnogi (ang. <i>smouldering multiple myeloma</i>)
T	talidomid
TNT	czas do następnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i>)
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
TTR	czas do odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
UKMF	<i>UK Myeloma Forum</i>
V	bortezomib (Velcade®)
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)



Słowa kluczowe

lenalidomid, szpiczak mnogi, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych lenalidomidu (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [REDACTED]

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO* w odniesieniu do zastosowania lenalidomidu (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [REDACTED]

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O).¹

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

*PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Szpiczak mnogi nazywany również szpiczakiem plazmocytowym lub plasmocytomą (łac. *myeloma plasmocyticum*, *myeloma multiplex*; ang. *plasma cell myeloma*, *multiple myeloma*, MM) jest klonalną proliferacją atypowych plazmocyków, najczęściej w kościach płaskich i długich, produkujących monoklonalną immunoglobulinę. Klon proliferujących komórek plazmatycznych niszczy kość oraz uniemożliwia prawidłowe wytwarzanie elementów morfotycznych krwi.^{2,3,4}

2.2 Klasyfikacja

Podział szpiczaka mnogiego w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania szpiczaka mnogiego wg Durie i Salmona.^{2,3}

Stadium	Charakterystyka
Stadium I (mała masa nowotworu)	Wszystkie poniższe parametry: <ul style="list-style-type: none">• stężenie Hb >10g/dl (6,205 mmol/l);• stężenie białka monoklonalnego M: IgG <50 g/l, IgA <30g/l;• stężenie wapnia w surowicy ≤5,5 mg/dl (≤2,75 mmol/l);• dobowe wydalanie wapnia z moczem <150 mg/dl (<4 mmol/l);• dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich <4g;• bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne.
Stadium II (pośrednia masa nowotworu)	Parametry nieodpowiadające stadium I i III.
Stadium III (duża masa nowotworu)	Obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none">• stężenie Hb <8,5g/dl (<5,27 mmol/l);• stężenie białka monoklonalnego M: IgG >70 g/l, IgA >50g/l;• stężenie wapnia w surowicy >5,5 mg/dl (>2,75 mmol/l);• dobowe wydalanie wapnia z moczem >150mg/dl (>4 mmol/l);• dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich >12g;• liczne zmiany osteolityczne.
Wydolność nerek A	Stężenie kreatyniny w surowicy <2 mg/dl (176,9 mmol/l).
Wydolność nerek B	Stężenie kreatyniny w surowicy ≥2 mg/dl (176,9 mmol/l).

Hb – hemoglobina.

Do odmian szpiczaka mnogiego zaliczamy:

- guz plazmocytowy odosobniony – występuje jako pojedynczy guz w kości i stanowi <5% wszystkich nowotworów plazmocytowych; u części chorych guz może lokalizować się poza układem kostnym;
- białaczkę plazmocytową – stanowi najbardziej zaawansowane stadium szpiczaka, a kryterium rozpoznania jest liczba nowotworowych plazmocytów >2000/ μ l; rokowanie jest złe, przebieg często z powiększeniem wątroby i śledziony;
- zespół POEMS – osteosklerotyczna odmiana szpiczaka, przebiegająca z polineuropatią, hepatosplenomegalią, limfadenopatią, endokrynopatią, obecnością białka M i zmianami skórnymi.²

2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Szpiczak mnogi powstaje wskutek proliferacji klonalnej patologicznych plazmocytów (będących komórkami końcowego stadium różnicowania limfocytów B) zdolnych do produkcji nadmiernych ilości nieprawidłowych, monoklonalnych (jednej klasy i typu) immunoglobulin lub ich fragmentów.²

Etiologia choroby jest nieznana, a jej rozwój kilkietapowy. W pierwszym etapie dochodzi do unieśmiertelnienia komórki B (najprawdopodobniej pamięci odpornościowej) w następstwie translokacji chromosomowych. Nieprawidłowości cytogenetyczne, obejmujące najczęściej locus łańcucha ciężkiego Ig, wykrywa się standardowym kariotypowaniem u ok. 30% chorych. Prawdopodobnymi czynnikami etiologicznymi choroby są:

- promienie jonizujące,
- narażenie (np. zawodowe) na określone substancje chemiczne (benzen, azbest).²

Główne miejsce w patogenezie szpiczaka mnogiego zajmuje interakcja pomiędzy mikrośrodowiskiem szpiku kostnego i komórkami szpiczaka zależna od licznych cytokin, syntetyzowanych przez nowotworowe komórki plazmatyczne, które uruchamiają sygnalizację kaskad RAF/MAPK i JAK/STAT poprzez czynnik jądrowy- κ B (NF- κ B), co następnie sprzyja proliferacji i przeżyciu komórek oraz hamuje apoptozę. Ważnym czynnikiem biorącym udział w modulowaniu cyklu komórkowego jest szlak kinazy 3-fosfatydyloinozytolu/Akt. Szlak ten odgrywa rolę w indukcji lekooporności obserwowanej typowo u pacjentów z nawrotem choroby. W aktywnym szpiczaku mnogim, podobnie jak w innych nowotworach, stwierdza się zwiększoną angiogenezę. Mikroangiogeneza, która w obrębie szpiku kostnego jest zależna od cytokin proangiogennych (m.in. naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna i zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów), odgrywa zasadniczą rolę w proliferacji patologicznych komórek szpiczaka.²

Najbardziej typową cechą szpiczaka jest obecność zmian osteolitycznych w kościach, spowodowanych m.in. nadmiernym pobudzeniem osteoklastów. Uważa się, że aktywacja

osteoklastów jest wynikiem nadmiernej ekspresji RANKL – ligandu jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, wywołanej przez uwalnianie z komórek nowotworowych białko MIP-1 α i zmniejszenie stężenia naturalnego inhibitora RANKL – osteoprotegryny.²

2.4 Epidemiologia

Na całym świecie szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych, ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego^{2,4} i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach nieziarnicznych.⁵ Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,4:1), szczyt zachorowań przypada na 6 dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie: ok. 15% chorych jest w wieku <60 lat, a <2% przed 40 r.ż.^{2,4} Zachorowalność na szpiczaka wynosi średnio 4 na 100 tys. osób³ i jest związana z rasą: 1 nowy przypadek na 100 tys. osób pochodzenia azjatyckiego, 4 na 100 tys. osób rasy kaukaskiej, 8-10 na 100 tys. osób pochodzenia afrykańskiego.⁵

Na całym świecie rocznie odnotowuje się 86 tys. nowych przypadków zachorowań na szpiczaka mnogiego (47 tys. mężczyzn i 39 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,8% nowych przypadków zachorowań na wszystkie nowotwory. Rocznie z powodu MM umierają 63 tys. chorych (33 tys. mężczyzn i 30 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,9% wszystkich zgonów z powodu raka. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 1,7 i 1,2, natomiast umieralności 1,2 i 0,9 na 100 tys. osób. Największa zapadalność na szpiczaka obserwowana jest w uprzemysłowionych regionach Australii/Nowej Zelandii, Europy i Ameryki Północnej, natomiast najniższa w zachodniej Afryce, Melanezji i wschodniej Azji. Porównania pomiędzy grupami etnicznymi w Stanach Zjednoczonych wykazały prawie dwukrotnie większą zapadalność na MM u przedstawicieli rasy czarnej w porównaniu do rasy białej, natomiast mieszkańcy pochodzenia azjatyckiego, zwłaszcza Chińczycy i Japończycy, charakteryzują się znacznie niższą częstością występowania MM.⁶ Ponadto, w innych badaniach wykazano, że szpiczak mnogi częściej występuje w afro-karaibskich grupach etnicznych w porównaniu do rasy kaukaskiej.⁷ Współczynniki zachorowalności i umieralności w krajach azjatyckich utrzymują się na tym samym poziomie, natomiast rosną powoli wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich i rasy czarnej w USA. Przyczyny przedstawionych różnic pomiędzy rasami, jak również wzrost zachorowalności wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich nie są znane. Stałe udoskonalanie technik diagnostycznych i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą częściowo wyjaśniać rosnącą w ciągu ostatnich kilku dekad zapadalność.⁶

W Stanach Zjednoczonych rocznie na szpiczaka mnogiego zapada średnio 20 tys. osób, a umiera 10 tys. osób.⁸ W 2008 roku w USA odnotowano 19 920 nowych przypadków zachorowań na szpiczaka mnogiego, w tym 11 190 u mężczyzn i 8 730 u kobiet. Odnotowano również 10 690 zgonów. Średni wiek, w którym choroba jest

diagnozowana dla mężczyzn i kobiet wynosi odpowiednio 69 lat i 72 lata.⁹ W 2009 roku w USA odnotowano ponad 20 tys., a w 2010 roku ponad 21 tys. nowych przypadków MM - w sumie aktywne leczenie przeciw MM prowadzi ponad 100 tys. chorych.¹⁰ Najnowsze dane *The American Cancer Society* wskazują, że w 2011 roku w USA odnotowano 20 520 nowych przypadków zachorowań (w tym 11 400 u mężczyzn i 9 120 u kobiet) oraz 10 610 zgonów. Średni wiek, w którym szpiczak rozpoznawany jest w USA wynosi 62 lata dla mężczyzn (75% chorych jest w wieku powyżej 70 lat) i 61 lat dla kobiet (79% chorych jest w wieku powyżej 70 lat).¹¹ W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka mnogiego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Latynosi charakteryzują się najniższym średnim wiekiem, w którym choroba jest rozpoznawana (65 lat), podczas gdy przedstawiciele rasy białej najwyższym (71 lat).⁸

Częstość występowania szpiczaka mnogiego w Europie wynosi 4,5-6,0 na 100 tys. osób rocznie, natomiast śmiertelność 4,1 na 100 tys. osób rocznie. Rozpoznanie następuje średnio w wieku 63-70 lat.¹² Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 4,0 i 2,6 w Północnej Europie, 4,0 i 2,5 w Zachodniej Europie, 3,5 i 2,0 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie – 1,6 i 1,0. Współczynniki umieralności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 2,9 i 1,9 w Północnej Europie, 2,7 i 1,9 w Zachodniej Europie, 2,5 i 1,6 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie – 1,3 i 0,8.⁶

Roczna zapadalność na szpiczaka mnogiego w Wielkiej Brytanii wynosi 60-70 chorych na 1 mln osób, a ogólna liczba chorych rośnie prawdopodobnie na skutek większej przeżywalności. Choroba najczęściej diagnozowana jest w wieku ok. 70 lat, tylko 15% chorych ma mniej niż 60 lat.⁷

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie zapadalność na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 0,89% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2010 roku wyniosła 1 247 nowych zachorowań, w tym 677 nowych zachorowań u kobiet i 570 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 0,96% i 0,81% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,4 i 3,1, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności – 1,7 i 2,0.¹³ Liczbę nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2010 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 123 zgony w roku 2009, w tym 611 zgonów kobiet i 512 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,50% i 0,99% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy

współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,1 i 2,7, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,3 i 1,8. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań (1) oraz liczbę zgonów (2) z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2010.¹³

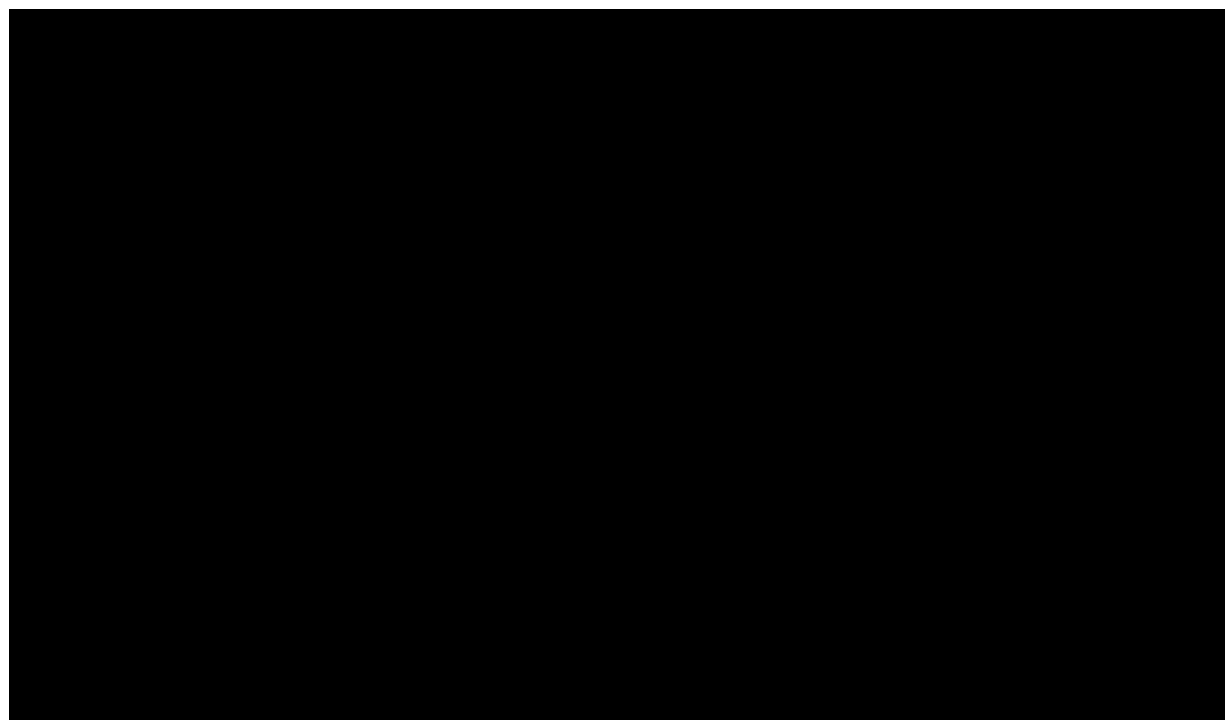
Na dane Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w swoich raportach i rekomendacjach powołuje się również Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

Tabela 2. Liczba zachorowań (1) i liczba zgonów (2) na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2010 w Polsce.¹³

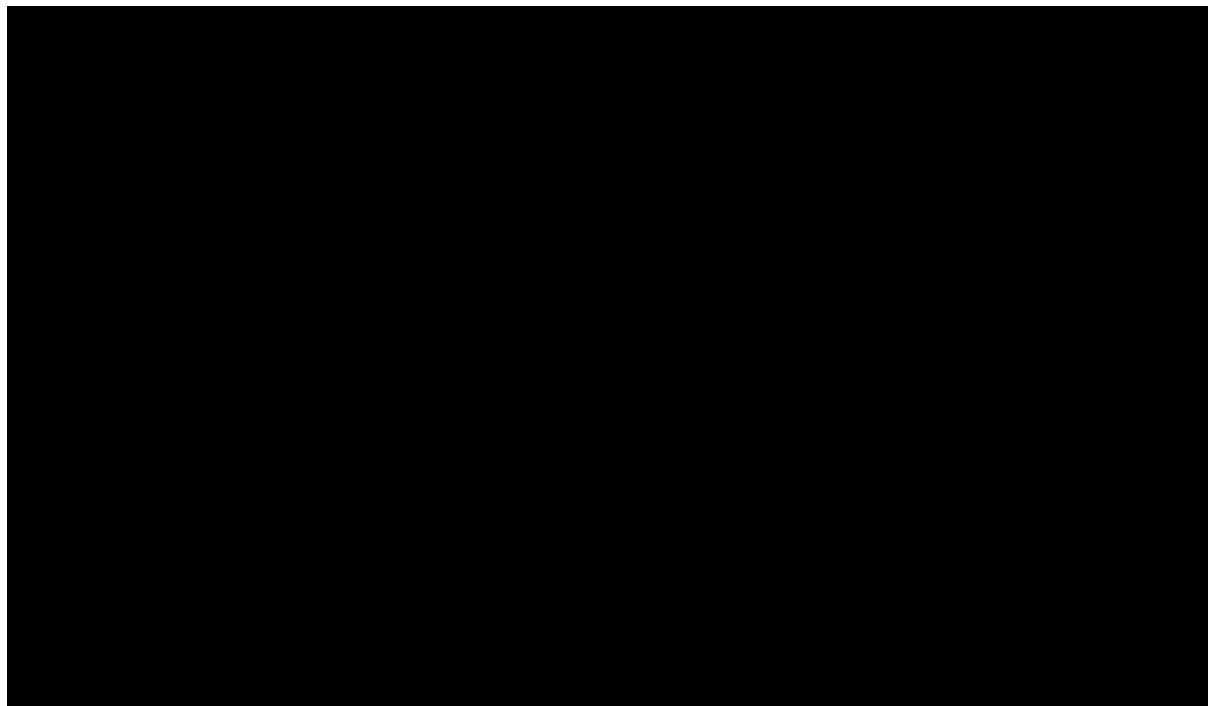
L.p.	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1	829	863	893	969	1006	1122	1205	1135	1120	1172	1132	1247
2	762	875	899	984	975	1090	1084	1130	1132	1092	1169	1123

Liczbę zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych oraz liczbę zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2010 w Polsce oraz przewidywaną liczbę chorych i zgonów w latach 2011-2015 przedstawiono na poniższych rysunkach. Choć liczba nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego w 2011 i 2012 roku w Polsce nie jest dokładnie znana, szacuje się, że jest [redacted] i wyniosła ok. 1500-2000 nowych zachorowań.

Rysunek 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2010 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2011-2015 w Polsce.



Rysunek 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2010 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2011-2015 w Polsce.



Zgodnie z AOTM szacunkowa populacja chorych ze szpiczakiem mnogim w Polsce wynosi ok. 4000 chorych, a do leczenia talidomidem lub lenalidomidem kwalifikuje się około 20%, czyli 800 chorych (dane z 2008 roku).⁴

Zgodnie z danymi NFZ w 2010 i 2011 r. w Polsce żyło odpowiednio 5396 i 5986 chorych ze szpiczakiem mnogim, w tym odpowiednio 195 i 281 chorych leczonych lenalidomidem. W 2012 r. lenalidomid w Polsce stosowało 360 chorych.¹⁴

Tabela 3. Liczba chorych z rozpoznaniem C.90.0 w Polsce na podstawie danych NFZ.¹⁴

Rok	2010	2011	2012
Liczba chorych ze szpiczakiem mnogim w Polsce, n	5 396	5 986	bd
Liczba chorych ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w Polsce, n	195	281	360

2.5 Historia naturalna i rokowanie

Szpiczak mnogi nadal pozostaje nieuleczalny, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii.¹⁵ Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej. U około 10% chorych choroba przebiega łagodnie i często nie wymaga leczenia (tzw. postać bezobjawowa/tłąca, ang. *smouldering multiple myeloma*, SMM). Czas przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekracza 3-4 lat.^{2,3}

W 2005 r. opublikowano prosty system klasyfikacji stadiów zaawansowania MM – *International Staging System (ISS)*, oparty na stężeniach w surowicy β_2 -mikroglobuliny i albuminy. U osób w I stadium choroby (β_2 -mikroglobulina $<3,5$ mg/l i albumina >35 g/l) mediana przeżycia wynosi 62 miesiące, jednak w przypadku grupy o najgorszym rokowaniu (III stadium; β_2 -mikroglobulina $>5,5$ mg/l) mediana przeżycia wynosi jedynie 29 miesięcy (patrz tabela poniżej).¹⁶

Tabela 4. Stopnie zaawansowania szpiczaka mnogiego wg ISS.¹⁶

Stopień	Kryteria		Mediana czasu przeżycia (m-ce)
	β_2 -mikroglobulina w surowicy (mg/dl)	Albumina w surowicy (g/dl)	
1	$<3,5$	$\geq 3,5$	62
2	$<3,5$	$<3,5$	44
	3,5-5,5	niezależnie	
3	$>5,5$	niezależnie	29

Niekorzystne czynniki rokownicze to:

- zaburzenia chromosomowe: delecja 13q; monosomia 13; translokacja t(4; 14) - obejmująca fuzję receptora czynnika wzrostu fibroblastów 3 (FGFR3) i domeny MM SET (MMSET) (15–20%), t(14; 16), t(11; 14) i t 14q32; delecja 17p (10%) związana z utratą heterozygotyczności p53;
- wiek >65 . r.ż.;
- stężenie $\beta_2m \geq 3$ mg/dl;
- stężenie albumin $<3,5$ g/ml;
- dehydrogenaza kwasu mlekowego ≥ 190 j./l.;
- typ łańcucha ciężkiego IgA;
- liczba krwinek płytkowych $<130\ 000$ μ l;
- indeks znakowanej tymidyny (Li) $>3\%$;
- obecność białka Bence-Jonesa.^{3,17}

Delecja chromosomu 13 (del 13) wykryta w standardowym badaniu cytogenetycznym również wiąże się ze zdecydowanie krótszym czasem przeżycia.¹⁸ Natomiast obecność t(11; 14) wydaje się wiązać z umiarkowanie lepszymi wynikami i przebiegiem klinicznym schorzenia.¹⁹

W badaniach klinicznych uzyskano następujące wyniki leczenia:

- chemioterapia CTD (cyklofosfamid/talidomid/deksametazon) – w leczeniu I rzutu u 83% chorych uzyskano częściową lub lepszą odpowiedź;
- chemioterapia MPT (melfalan/prednizon/talidomid) – 76% chorych uzyskało częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie, średni czas przeżycia wyniósł ok. 51 miesięcy;

- chemioterapia MPV (melfalan/prednizon/bortezomib) – 71% chorych uzyskało przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie, czas do progresji choroby wyniósł 24 mies., a czas trwania odpowiedzi na leczenie - 20 mies.;
- chemioterapia MPR (melfalan/prednizon/lenalidomid) – uzyskano 77% odpowiedzi ogółem (PR+CR), w tym 18% całkowitych remisji;
- chemioterapia PAD (bortezomib/doksorubicyna/deksametazon) – uzyskano 95% ogólnych odpowiedzi, w tym 18% całkowitych remisji;
- chemioterapia VAD (winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon) – odpowiedź całkowita u 27% chorych, średni czas przeżycia 36 miesięcy;
- chemioterapia MP (melfalan/prednizon) – odpowiedź u 51 % chorych, odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych 19%;
- chemioterapia VBMCP (winkrystyna + bcnu + melfalan + cyklofosfamid + prednizon) – odpowiedź u 72% chorych, odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych 26%;
- chemioterapia wysokodawkowa z PBSCT – odpowiedź u 81% chorych (w tym 22% CR), odsetek 7-letnich przeżyć całkowitych 43%.²

Na całym świecie średnie 5-letnie przeżycie wynosi 15-20%, jednak rozwój technik diagnostycznych oraz zastosowanie nowych leków spowodowały wzrost średniej długości życia nawet do 10 lat lub więcej.⁶ Według innych doniesień, przeprowadzone badania populacyjne wykazały wydłużenie względnego przeżycia 5-letniego i 10-letniego do odpowiednio 57% i 41% w latach 1990–2000, co było szczególnie widoczne u młodych chorych, poniżej 60. roku życia.²⁰

Zgodnie z *Surveillance Epidemiology and End Results database* 5-letnie przeżycie w Stanach Zjednoczonych wzrosło z 25% w 1975 roku do 34% w 2003 roku. Wzrost 5-letniego przeżycia spowodowany był stosowaniem nowszych i skuteczniejszych metod leczenia MM.¹¹ W 2006 roku w USA średnie 5-letnie przeżycie wynosiło 34% i było wyższe w przypadku osób młodszych w porównaniu do starszych.¹⁰

W badaniu przeprowadzonym na danych pochodzących od ponad 40 tys. Amerykanów z MM zdiagnozowanych w latach 1973-2003 wykazano, że średni wiek rozpoznania choroby wynosi 68,3 roku, średnia przeżywalność - 30 miesięcy, a mediana przeżywalności - 19 miesięcy. Analiza danych wykazała zwiększone OS u chorych zamieszkujących wyspy Pacyfiku, natomiast zmniejszone u Indian i chorych pochodzących z Alaski.²¹ Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OS dla chorych rasy czarnej i białej,²¹ pomimo że inne analizy wskazują na wyższą częstość występowania szpiczaka mnogiego i wyższą przeżywalność Afroamerykanów w porównaniu do przedstawicieli rasy białej.⁸ Na przeżywalność wpływ ma również wiek: chorzy <65 lat charakteryzują się większą przeżywalnością w porównaniu do chorych w wieku 65-75 lat, i znacznie większą w porównaniu do chorych w wieku >75 lat.²¹

W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka mnogiego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Azjaci wyróżniają się najlepszym średnim OS (2,7 roku) i MSS (4,1 roku), natomiast Latynosi najgorszym OS (2,4 roku). Obserwowane tendencje były bardziej widoczne u chorych powyżej 75 r.ż. Ogólna przeżywalność w ciągu kolejnych lat była najwyższa wśród przedstawicieli rasy białej (1,3 roku) i najniższa wśród Azjatów (0,5 roku). Ponadto, w badaniu wykazano, że kobiety charakteryzują się wyższym OS i MSS niż mężczyźni. Warto zauważyć, że podane rozbieżności pomiędzy rasami mogą być wieloczynnikowe i wymagają dalszych badań.⁸

2.6 Objawy

Najczęstszym objawem szpiczaka mnogiego są bóle kostne o lokalizacji zależnej od umiejscowienia ognisk choroby. Zwykle dotyczą kręgosłupa lędźwiowego, miednicy, żeber, rzadziej czaszki (w obrazie RTG charakterystyczny obraz „czaszki dziurawej”) i kości długich. Bóle kostne wywołane są przez zmiany osteolityczne oraz złamania patologiczne, m.in. kompresyjne złamania kręgow. Wskutek ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych czy też przez złamania patologiczne lub bezpośrednio przez guz nowotworowy może dochodzić do rozwoju zaburzeń neurologicznych – niedowładów i porażeń. U niektórych chorych mogą rozwijać się objawy neuropatii obwodowej ruchowo-czuciowej, zależnej od demielinizacji i zwyrodnienia włókien nerwowych, odkładania złogów amyloidu w przestrzeniach okołonerwowych i naczyniach zaopatrujących zakończenia nerwowe w krew, bądź też bezpośredniego toksycznego wpływu białka M na zakończenia nerwowe w zespole nadmiernej lepkości krwi. Zespół nadmiernej lepkości krwi występuje u niewielkiego odsetka pacjentów (<10%) przy dużym stężeniu białka M. Największe ryzyko występuje w szpiczaku IgA (ok. 25%), gdyż immunoglobulina ta łatwo polimeryzuje, a powstałe polimery mogą powodować zaburzenia ukrwienia, klinicznie manifestujące się bólami głowy, zaburzeniami słuchu, zaburzeniami świadomości, sennością, niewydolnością serca, upośledzeniem czynności nerek, krwawieniami z nosa i dziąseł, zespołem Reynauda.^{2,4}

Zmniejszenie ilości prawidłowych immunoglobulin prowadzi do zwiększonej zapadalności na infekcje układu oddechowego i moczowego.^{2,4}

W następstwie toksycznego działania łańcuchów lekkich na cewki nerkowe rozwinąć się może tzw. nerka szpiczakowa, klinicznie przebiegająca jako zespół nerczycowy oraz niewydolność nerek. Niewydolność nerek może być również związana z charakterystyczną dla szpiczaka hiperkalcemią, której towarzyszy hiperkalciuria i wtórna hipowolemia prowadząca do przednerkowej niewydolności nerek. Ponadto hiperkalcemia może powodować nefrokalcynozę. Do niewydolności nerek prowadzić może także skrobiawica i hiperurykemia.²

U chorych stwierdza się także hepatomegalię, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych i śledziony (rzadko), objawy niedokrwistości, a czasem skazy krwotocznej oraz objawy ogólne: zmniejszenie masy ciała, stany podgorączkowe, osłabienie, poty nocne.^{2,4}

Rzadko występuje tzw. zespół POEMS (polineuropatia, organosplenomeglia, endokrynopatia, gammapatia monoklonalna, zmiany skórne).²

2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie szpiczaka mnogiego stawiane jest na podstawie biopsji aspiracyjnej szpiku, trepanobiopsji, badań cytogenetycznych i cytofluorometrycznych, proteinogramu i badań w kierunku białka monoklonalnego we krwi i w moczu, morfologii krwi obwodowej i zdjęcia radiologicznego układu kostnego. Należy odróżnić szpiczaka od gammapatii monoklonalnej, która nie wymaga leczenia.

Do podstawowych badań w zakresie postępowania diagnostycznego należą:

- wywiad zmierzający do stwierdzenia obecności objawów kostnych (ból, złamania patologiczne), hematologicznych (niedokrwistości normocytowej), czasu ich utrzymywania się;
- badanie przedmiotowe: ocena natężenia niedokrwistości, obecności zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego;
- badania laboratoryjne: morfologia, rozmaz, płytki krwi, retykuloocyty, badanie cytologiczne szpiku, trepanobiopsja szpiku z oceną histopatologiczną (pod kątem obecności nacieku plazmocytów), badanie cytogenetyczne; ponadto: badania biochemiczne, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, a w razie potrzeby badania tomografii komputerowej oraz inne wynikające ze wskazań;
- badania hematologiczne krwi obwodowej (należy je powtórzyć kilkakrotnie w celu określenia kinetyki zmian poszczególnych parametrów).³

Badania specjalistyczne, wprowadzane do diagnostyki szpiczaka, które mogą być konieczne w niektórych przypadkach to:

- hybrydyzacja fluorescencyjna in situ (FISH);
- reakcja łańcuchowej polimerazy (PCR) w celu wykrycia mutacji punktowych lub rearanzacji genów.³

Rozpoznanie choroby opiera się na wynikach badań, określanych jako kryteria duże i kryteria małe przedstawione w tabeli poniżej. Do rozpoznania choroby wymagane jest spełnienie co najmniej 1 kryterium dużego i 1 kryterium małego lub 3 kryteriów małych (w tym koniecznie obecność kryterium 1. i 2.).^{2,3}

Tabela 5. Kryteria diagnostyczne szpiczaka mnogiego.^{2,3}

Kryteria duże	Kryteria małe
1. obecność plazmocytów w biopsji tkankowej, 2. plazmocyty w szpiku >30% komórek jądrzastych, 3. białko monoklonalne (białko M): a) IgG w surowicy >35 g/l, b) IgA w surowicy >20 g/l, c) łańcuchy lekkie w moczu >1 g/d.	1. plazmocyty w szpiku 10 – 30 %, 2. białko monoklonalne (białko M) w stężeniach mniejszych niż w kategorii kryteriów dużych, 3. ogniska osteolityczne w kościach, 4. stężenie prawidłowych immunoglobulin w osoczu: IgG<6 g/l, IgA<1 g/l, IgM<0,5 g/l.
Rozpoznanie: 1 kryterium duże + 1 kryterium małe lub 3 kryteria małe (w tym 1 + 2)	

Ponadto w przebiegu choroby mogą występować nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, m.in.:

- zaburzenia w obrazie morfologii krwi obwodowej: niedokrwistość, rulonizacja erytrocytów, leukopenia, trombocytopenia;
- OB>40 mm po 1 godzinie, często trzycyfrowe;
- hiperproteinemia z hipergammaglobulinemią. W elektroforezie typowa jest obecność silnie wysyczonej, wysokiej frakcji elektroforetycznej o wąskiej podstawie (białko M), przeważnie w strefie γ -globulin, spowodowana pojawieniem się immunoglobuliny monoklonalnej;
- zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin;
- krioglobulinemia;
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy;
- białkomocz (monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu - białko Bence-Jonesa);
- obecność łańcuchów lekkich we krwi;
- hiperkalcemia;
- zwiększone stężenia białka C-reaktywnego;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy;
- zwiększenie stężenia β_2 -mikroglobuliny w surowicy;
- zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin;
- zmiany w obrazie radiologicznym kości – ogniska osteolityczne, głównie w kościach płaskich i długich, osteoporoza, złamania patologiczne, m.in. złamania kompresyjne kręgow.²

Rozpoznanie różnicowe:

- inne gammapatie monoklonalne (przede wszystkim MGUS);
- reaktywna plazmocytoza poliklonalna (odczyn plazmocytowy) w przebiegu zakażeń;

- hipergammaglobulinemia;
- skrobawica pierwotna;
- nowotwory dające przerzuty do kości (np. rak nerki, rak piersi, rak niedrobnokomórkowy płuca, rak stercza).²

2.8 Leczenie

Szpiczak mnogi nadal pozostaje chorobą nieuleczalną. Celem terapii jest wydłużenie przeżycia oraz uzyskanie możliwie najlepszej jakości życia przez zapobieganie powikłaniom i ich zwalczanie. Prawie połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a u tych, którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby obserwuje się narastającą oporność, mediana czasu przeżycia wynosi 30-50 miesięcy. W postaciach objawowych leczenie rozpoczyna się bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania. W postaciach bezobjawowych lub „tłących” (ang. *smouldering multiple myeloma*, SMM), można opóźnić rozpoczęcie terapii o 2-3 miesiące lub do czasu progresji choroby. W tym czasie należy określić biologiczne i genetyczne czynniki rokownicze.³

Leczenie Irzutu

Chorych z odosobnionym guzem plazmocytowym można leczyć operacyjnie lub napromienianiem (40 Gy).²

Standardowym postępowaniem u chorych w wieku <65 lat (<70 lat wg PUO) z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim jest chemioterapia wysokodawkowa wspomagana autologicznym przeszczepianiem komórek macierzystych z krwi obwodowej (auto-PBSCT). Allogeniczne przeszczepy zarezerwowane są dla pacjentów w młodszym wieku posiadających dawców rodzinnych lub niespokrewnionych identycznych w 10/10 antygenach HLA. Przeszczep poprzedza indukcyjna chemioterapia według schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), EDAP (etopozyd, cisplatyna, deksametazon, Ara-C, GM-CSF), VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) lub VD (bortezomib, deksametazon) - zwykle 3-4 cykle. Po uzyskaniu całkowitej remisji lub dobrej remisji częściowej stosuje się leczenie mobilizacyjne (cyklofosfamid+G-CSF, etopozyd+G-CSF), następnie terapię mieloablacyjną melfalanem w wysokiej dawce, po czym wykonuje auto-PBSCT.^{2,3} Należy pamiętać, że jeżeli choroba nadal ulega progresji po 2 cyklach standardowego leczenia indukcyjnego, to jest to wystarczający powód, aby dotychczasowe leczenie przerwać i zastąpić protokołem dla postaci opornych.³

U chorych powyżej 65 r.ż. oraz młodszych niekwalifikujących się do przeszczepu leczenie opiera się na standardowej chemioterapii indukującej remisję, najczęściej melfalanem w skojarzeniu z prednizonem i talidomidem (MPT) - obecny standard postępowania.² Najnowsze wytyczne wskazują również na wysoką skuteczność schematu MP w skojarzeniu z innymi lekami nowej generacji: bortezomibem i lenalidomidem oraz terapii skojarzonej lenalidomidu z deksametazonem w niskich dawkach (patrz rozdział 2.9).

PUO u chorych powyżej 70 r.ż. oraz młodszych niekwalifikujących się do przeszczepu zaleca stosowanie programu MPT, MPV i MP.

Nie zidentyfikowano definicji jednoznacznie określającej chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych. Najnowsze opracowania wskazują, że czynnikami wpływającymi na decyzję o braku kwalifikacji do przeszczepu jest wiek (>65 lat), niski stopień sprawności, ciężkie zaburzenia czynności narządów tj. serce, płuca, nerki, wątroba. Kryteria, jakie należy spełnić, aby zostać kandydatem do przeszczepu są różne w poszczególnych publikacjach, a ostateczną decyzję o przeszczepie podejmuje lekarz oraz pacjent.

Leczenie postaci opornych i nawrotowych

W leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotu choroby stosuje się chemioterapię lub leki immunomodulujące, takie jak talidomid, lenalidomid i bortezomib w monoterapii lub w schematach leczenia skojarzonego. Alogeniczne przeszczepianie komórek krwiotwórczych (alo-HCT) nie jest standardową metodą leczenia z uwagi na dużą (28-40%) śmiertelność okołoprzeszczepową.²

Zgodnie z AOTM w leczeniu nawracającego szpiczaka mnogiego stosowane są następujące schematy chemioterapii: winkrystyna/ doksorubicyna/ deksametazon (VAD), talidomid/ deksametazon (TD), doksorubicyna (postać liposomalna)/ winkrystyna/ deksametazon (DVD), bortezomib/ deksametazon, bortezomib/ doksorubicyna/ deksametazon (PAD), melfalan/ prednizon (MP), melfalan/ prednizon/ talidomid (MPT), melfalan/ prednizon/ bortezomib (MPV) oraz leczenie mieloablacyjne wspomagane autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (auto-SCT).⁴

Terapia wspomagająca

Leczenie wspomagające obejmuje:

- zapobieganie niewydolności nerek – plazmafereza zmniejszająca stężenie białka całkowitego w osoczu, nawadnianie chorych w celu zapewnienia $\geq 2-2,5$ l moczu dobowo, leczenie wyjąławiające drogi moczowe (kotrimoksazol), unikanie leków nefrotoksycznych (aminoglikozydów, NSLPZ) oraz radiologicznych środków cieniujących, leczenie hiperurykemii (allopurynol), dostosowanie dawek niektórych leków (lenalidomidu, kwasu zoledronowego) do klirensu kreatyniny;
- przeciwdziałanie osteolizie – zastosowanie znajdują przede wszystkim bisfosfoniary (pamidronian, kłodronian, kwas zoledronowy);
- leczenie hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego – wymuszanie diurezy, stosowanie glikokortykosteroidów, bisfosfonianów, kalcytoniny łososiowej, hemodializy;
- leczenie hiperproteinemii i zaburzeń krzepnięcia – plazmafereza z substytucją albuminy lub czynników krzepnięcia;
- leczenie niedokrwistości – u chorych z objawową niedokrwistością zastosowanie znajdują erytropoetyna lub darbepoetyna;

- leczenie przeciwbólowe (paracetamol, opioidy, radioterapia);
- zapobieganie zakażeniom – szczepienie przeciwko pneumokokom oraz coroczne szczepienie przeciw grypie, substytucja dożylna immunoglobuliny, u chorych leczonych bortezomibem profilaktyka reaktywacji zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (acyklowir);
- profilaktyka przeciwzakrzepowa – aspiryna lub heparyna drobnocząsteczkowa (u chorych leczonych talidomidem lub lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem).²

W poniższej tabeli przedstawiono częstość wykonywania badań kontrolnych w czasie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego.

Tabela 6. Częstość wykonywania badań kontrolnych u chorych na szpiczaka mnogiego.^{2,3}

Rodzaj badań	W czasie leczenia indukcyjnego	W czasie leczenia podtrzymującego
stężenie białka M w surowicy	co miesiąc	co 3 miesiące
mielogram	co 2 miesiące	co 6 miesięcy
dobowe wydalanie wapnia z moczem	co 2 miesiące	w razie wskazań
RTG kości	co 6 miesięcy	co 12 miesięcy*
stężenie kwasu moczowego w surowicy	w czasie każdego intensywnego cyklu leczenia	w razie wskazań

* wcześniej jeśli wystąpi ból kostny.

Pierwszej oceny skuteczności leczenia dokonuje się po pierwszych 3 cyklach chemioterapii, a następnie według ściśle ustalonego harmonogramu. Jeśli po 2 cyklach leczenia obserwowana jest progresja choroby, należy zmienić leczenie.² Poniżej przedstawiono kryteria oceny odpowiedzi na leczenie.

Tabela 7. Kryteria odpowiedzi na leczenie.^{2,3}

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
CR	<p>Konieczne spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niestwierdzenie białka M w surowicy i w moczu techniką immunofiksacji • ustąpienie wszystkich zmian pozaszpikowych w tkankach miękkich • ≤5% plazmocytów w szpiku kostnym
sCR	<ul style="list-style-type: none"> • spełnione kryteria CR • prawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich κ/γ • niestwierdzenie monoklonalnych plazmocytów w szpiku kostnym metodą immunohistochemiczną lub immunofluorescencyjną
VGPR	<ul style="list-style-type: none"> • niewykrywalne białko M w elektroforezie surowicy i moczu (może być wykrywalne techniką immunofiksacji) <p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o ≥90% i jego wydalanie z moczem <100 mg/d
PR	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o ≥50% lub jego wydalania z moczem o ≥90% (lub do <200 mg/d) LUB • zmniejszenie różnicy między stężeniem monoklonalnych i poliklonalnych wolnych łańcuchów lekkich o ≥50% LUB • zmniejszenie liczby plazmocytów w biopsji szpiku o ≥50% ORAZ • zmniejszenie rozmiarów ewentualnych guzów pozaszpikowych o ≥50%
SD	<ul style="list-style-type: none"> • niespełnione kryteria CR, VGPR, PR ani progresji choroby

CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); sCR - „przekonująca” odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*); VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*).

Szczegółowe schematy postępowania w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, z wyszczególnieniem postaci nawrotowych lub opornych na leczenie, przedstawiono w rozdziale 2.9.

2.9 Wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego

W wytycznych przedstawionych poniżej uwzględniono wyłącznie zalecenia dotyczące II i kolejnych linii leczenia szpiczaka mnogiego (postać nawrotowa lub oporna na leczenie).

2.9.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego

2.9.1.1 Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2013)

Zgodnie z najnowszymi polskimi wytycznymi dotyczącymi leczenia szpiczaka mnogiego opublikowanymi w 2013 roku przez Polską Grupę Szpiczakową (PGSz), zalecane jest dostosowanie programu leczenia do stanu pacjenta oraz specyfiki jego choroby (tzw. leczenie „spersonalizowane”). Szczegółowy schemat postępowania przedstawiono na rysunku poniżej.²²

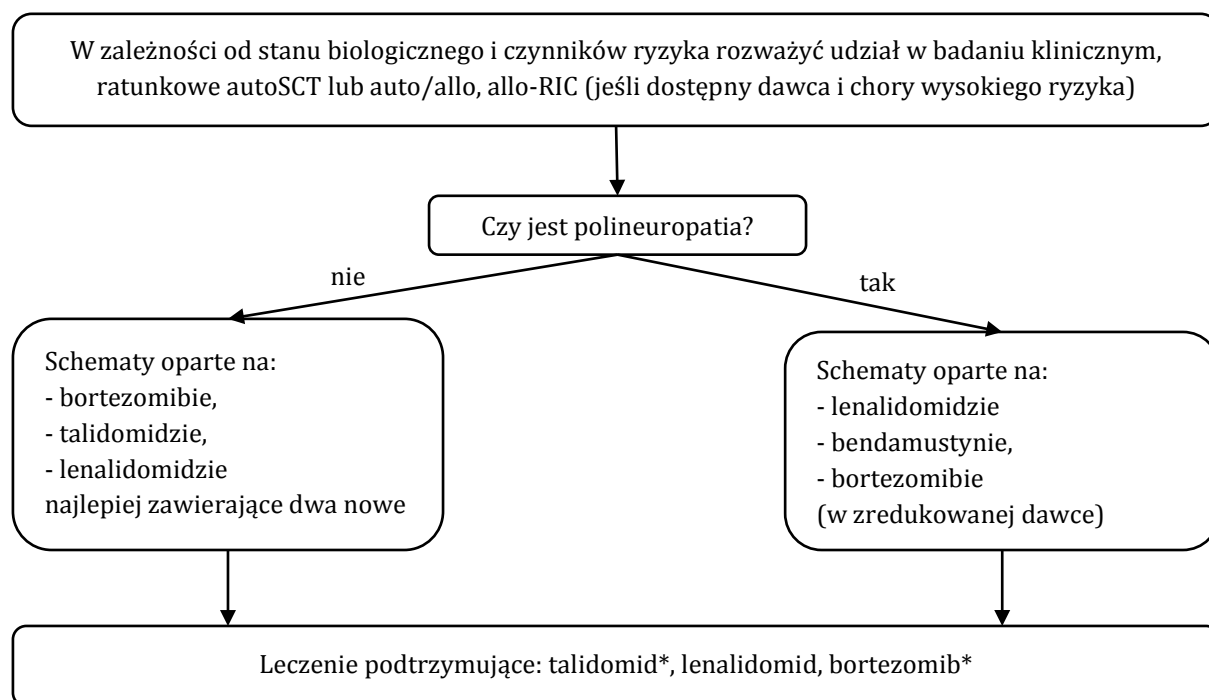
Jeśli nawrót nastąpił po upływie >12 miesięcy można powtórzyć leczenie I linii. W przypadku uzyskania krótkiej remisji (<12 miesięcy) należy zastosować kombinacje zawierające dwa nowe leki oraz kortykosterydy. W Stanach Zjednoczonych proponuje się powtórzenie tego samego schematu jeśli nawrót nastąpił po upływie 6 miesięcy, jednak czas trwania kolejnej remisji jest zwykle stosunkowo krótki, co wymaga wnikliwej kontroli i wcześniejszego zastosowania alternatywnej terapii.

Pacjenci z bardziej agresywnym i wczesnym nawrotem (<6 mies. od zakończenia leczenia) wymagają zwykle leczenia 3- i 4-lekowego z użyciem nowych leków (VTD, VRD VTD-PACE czy VRD). Dobór zestawu leków zależy także od odpowiedzi na poprzednie leczenie i wcześniejszej toksyczności.

Schematy zawierające lenalidomid są wskazane przede wszystkim u chorych z objawami neuropatii o nasileniu co najmniej 2. stopnia w czasie wcześniejszych terapii. Programy oparte na bortezomibie powinny być natomiast stosowane w przypadkach upośledzenia funkcji nerek i przy zagrożeniach powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.

Zgodnie z algorytmem postępowania przedstawionym poniżej w przypadku nawrotu lub progresji choroby zalecane jest rozważenie udziału w badaniu klinicznym, ratunkowe autoSCT lub auto/allo, allo-RIC (jeśli dostępny dawca i chory wysokiego ryzyka), a także schematy skojarzone z **bortezomibem, lenalidomidem, talidomidem** lub **bendamustyną**.

Rysunek 3. Algorytm leczenia opornych/nawrotowych postaci szpiczaka mnogiego zgodnie z zaleceniami PGSz 2013.



* w zredukowanej dawce w zależności od stopnia nasilenia polineuropatii.

allo-RIC - przeszczep allogeniczny komórek krwiotwórczych ze zredukowanym kondycjonowaniem;
auto/alloSCT – autologiczne/allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. *Autologus/Allogenic Stem Cell Transplant*).

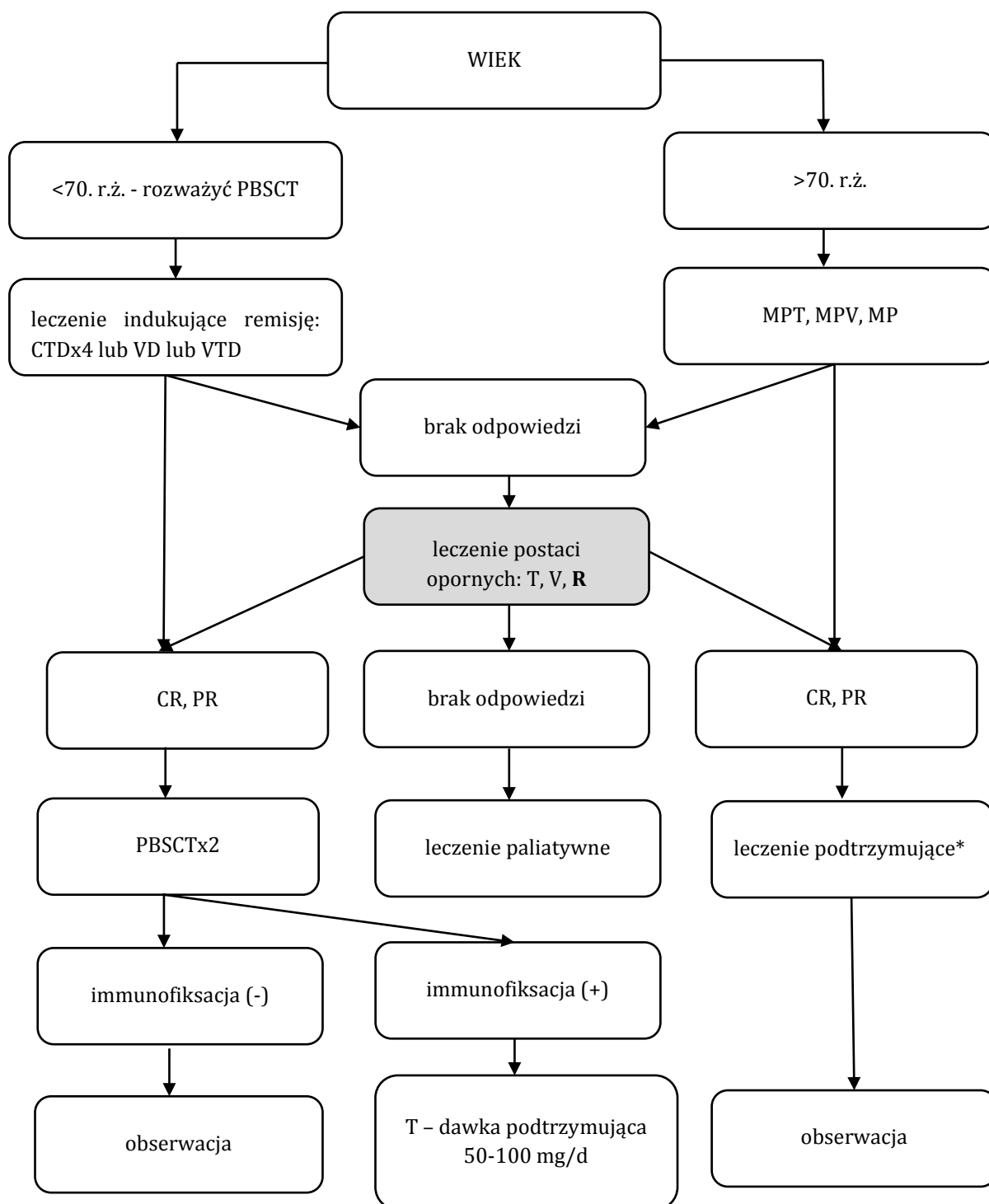
2.9.1.2 Szczeklik 2012

W leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotu choroby autorzy opracowania Szczeklik 2012 zalecają kombinacje leków immunomodulujących, takich jak **talidomid** i **lenalidomid**, oraz **bortezomibu** – inhibitora proteasomu, a wybór terapii zależy od leczenia indukującego. Alogeniczne przeszczepianie komórek krwiotwórczych nie jest standardową metodą leczniczą z uwagi na dużą śmiertelność okołoprzeszczepową (28-40%).²

2.9.1.3 Polska Unia Onkologii (PUO 2011)

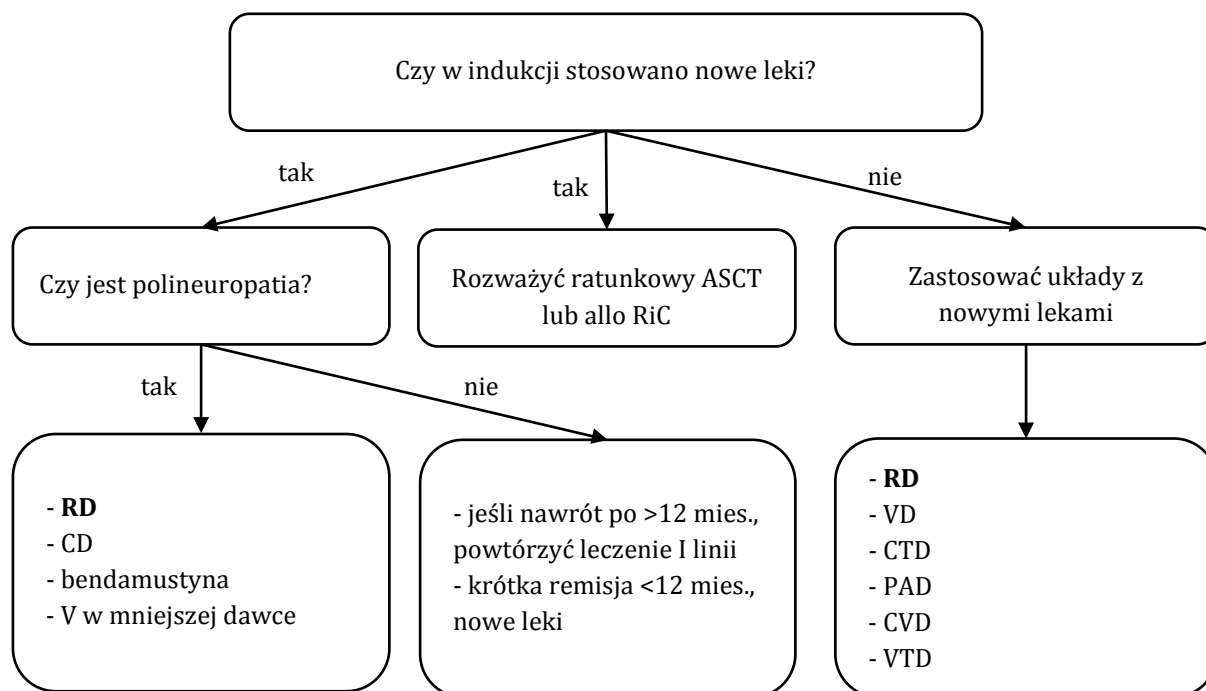
W zaleceniach Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2011 r. w leczeniu postaci opornych i nawrotowych szpiczaka mnogiego zalecane są schematy z **talidomidem**, **lenalidomidem** oraz **bortezomibem** – patrz rysunek poniżej. Ponadto autorzy wytycznych wskazują na możliwość zastosowania **bendamustyny**.³

Rysunek 4. Algorytm postępowania u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim wg zaleceń PUO 2011.³



C – cyklofosfamid; D – deksametazon; M – melfalan; P – prednizon; R – lenalidomid; T – talidomid; V – bortezomib; CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; PBSCT – autologiczna transplantacja komórek macierzystych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood stem cell transplantation*); *u młodszych chorych ponownie rozważyć PBSCT.

Rysunek 5. Schemat postępowania leczniczego w przypadku nawrotu szpiczaka mnogiego wg zaleceń PUO 2011.



A – doksorubicyna; C – cyklofosfamid; D – deksametazon; P – prednizon; R – **lenalidomid**; T – talidomid; V – bortezomib; PAD – bortezomib/doksorubicyna/deksametazon; ASCT/allo RiC – autologiczna transplantacja połączona z allotransplantacją z kondycjonowaniem o zmniejszonej intensywności

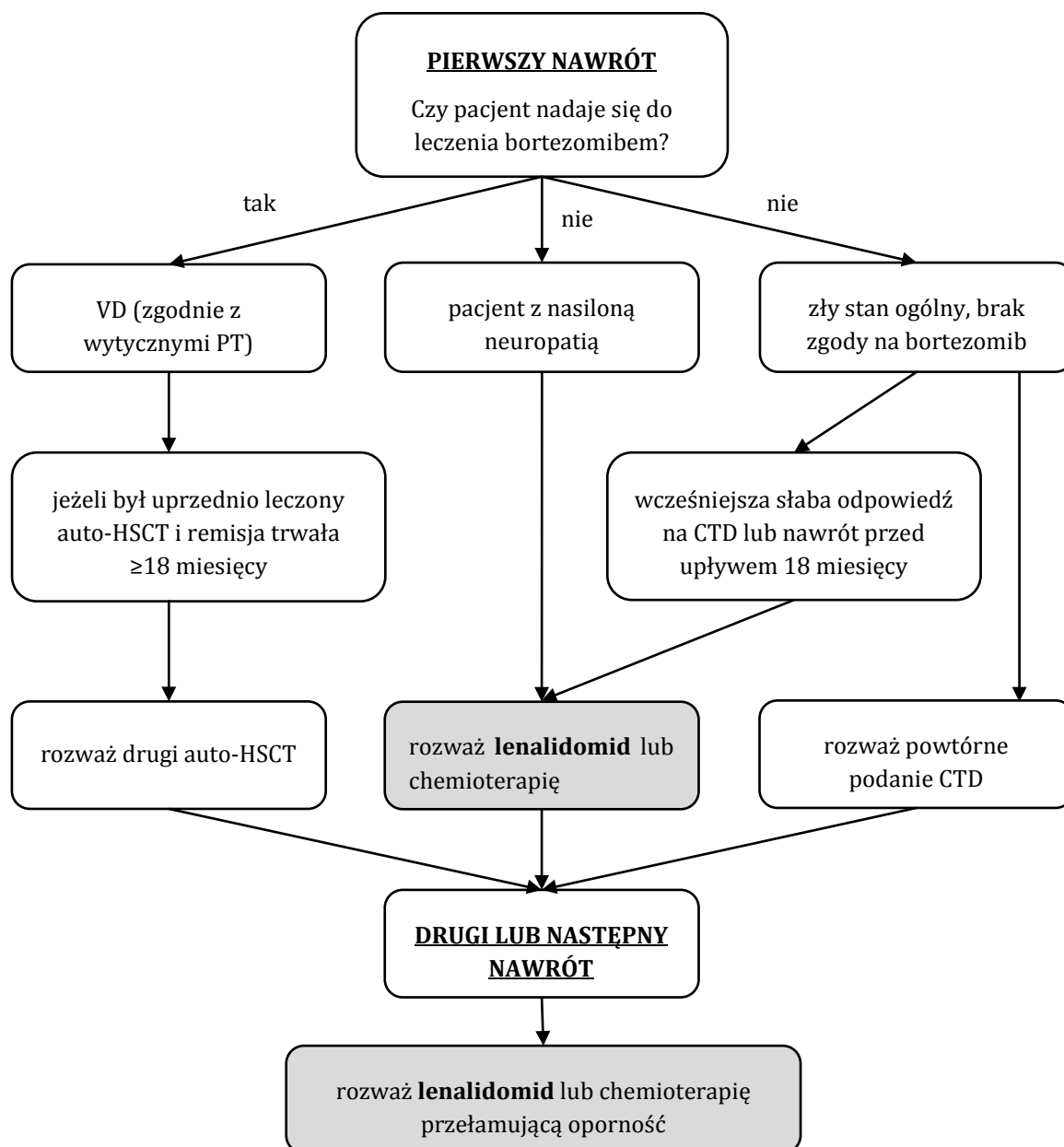
2.9.1.4 Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHiT)

Według autorów rekomendacji opublikowanych przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHiT) w szpiczaku nawrotowym można stosować **bortezomib** w skojarzeniu z deksametazonem przy spełnieniu kryteriów programu terapeutycznego określonego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Alternatywnym postępowaniem może być podawanie: **lenalidomidu** w ramach leczenia niestandardowego (sugerowane u chorych z neuropatią), **melfalanu z prednizonem lub w monoterapii, deksametazonu w monoterapii** lub cotygodniowych cykli **cyklofosfamidu**.²³

Chorzy w dobrym stanie ogólnym, którzy nie byli uprzednio leczeni za pomocą wysokodawkowanego melfalanu mogą zostać poddani auto-HSCT. Warunkiem jest uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie drugiego rzutu.

Schemat postępowania u chorych z nawrotem szpiczaka mnogiego wg zaleceń IHiT przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 6. Algorytm postępowania w nawrocie szpiczaka mnogiego wg zaleceń IHiT.



auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; VD – bortezomib/deksametazon; CTD – cyklofosfamid/talidomid/deksametazon; PT – program terapeutyczny/lekowy.

2.9.2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013)

Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) opublikowane w 2012 roku (wersja 1.2013) dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego przedstawiono w poniższej tabeli.¹¹

W wytycznych NCCN dotyczących leczenia chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim jako terapie preferowane wskazano schematy z **bortezomibem**, **lenalidomidem**, **talidomidem**, karfilzomib oraz powtórzenie terapii indukcyjnej, jeśli nawrót pojawił się po >6 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii. Jako terapie alternatywne wskazano bendamustynę, połączenie bortezomibu i vorinostatu oraz schemat z udziałem lenalidomidu, bendamustyny i deksametazonu.

Tabela 8. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Terapia zalecana	Terapia alternatywna
<ul style="list-style-type: none">• lenalidomid/deksametazon (kat. 1)• talidomid/deksametazon (kat. 2A)• bortezomib (kat. 1)• bortezomib/deksametazon (kat. 2A)• powtórzenie terapii indukcyjnej, jeśli nawrót pojawił się po >6 miesiącach (kat. 2A)• bortezomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)• bortezomib/doksorubicyna liposomalna (kat. 1)• bortezomib/talidomid/deksametazon (kat. 2A)• karfilzomib* (kat. 2A)• cyklofosfamid/ bortezomib/deksametazon (kat. 2A)• cyklofosfamid/ lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)• deksametazon/cyklofosfamid/ etopozyd/cisplatyna (DCEP) (kat. 2A)• deksametazon/talidomid/cisplatyna/doksorubicyna/cyklofosfamid/etopozyd (DT-PACE)±bortezomib (VDT-PACE) (kat. 2A)• terapia wysokodawkowa cyklofosfamidem	<ul style="list-style-type: none">• bendamustyna (kat. 2A)• bortezomib/vorinostat (kat. 2A)• lenalidomid/bendamustyna/deksametazon (kat. 2A)

kat. – kategoria; kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak konsensusu wśród członków NCCN; kategoria 3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.

*wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym z udziałem bortezomibu i czynnika immunomodulującego, u których stwierdzono progresję choroby w ciągu ≤60 dni od zakończenia ostatniej terapii.

2.9.3 British Committee for Standards in Haematology oraz UK Myeloma Forum (BCSH i UKMF 2012)

Wytyczne *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) i *UK Myeloma Forum* (UKMF) opublikowano w styczniu 2012 roku. U chorych z nawrotowym szpiczakiem mnogim BCSH i UKMF zalecają:

- indywidualny dobór terapii w zależności od czasu nawrotu, wieku pacjenta, skuteczności i toksyczności poprzedniej terapii, czynności szpiku kostnego i nerek, chorób współtowarzyszących (np. cukrzyca), preferencji pacjenta;
- schematy zawierające **lenalidomid, talidomid, bortezomib**;
- w przypadku przeciwwskazań do leczenia talidomidem, należy zastosować bortezomib lub lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz ewentualnie inną dodatkową chemioterapią;
- ponowny autologiczny przeszczep komórek macierzystych, jeśli odpowiedź na pierwszy była wystarczająca (progresja choroby wystąpiła po ≥ 18 miesiącach);
- udział w badaniach klinicznych (zwłaszcza badania fazy I/II);
- dobrą terapię wspomagającą.

U chorych z oporną na leczenie indukcyjne postacią szpiczaka mnogiego szczególnie zalecane są:

- udział w badaniach klinicznych;
- schematy z udziałem **bortezomibu** u chorych, którzy nie tolerują **talidomidu**;
- **schematy z udziałem lenalidomidu u chorych z neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 .**⁷

2.9.4 Grupa ekspertów, Europa 2012

W 2012 roku opublikowano zaktualizowane wytyczne uwzględniające najnowsze dane i opinie ekspertów, dotyczące standardów postępowania w przypadku szpiczaka mnogiego w Europie, przedstawione do końca 2011 roku (pokrywają m.in. zakres wytycznych *European Myeloma Network* z 2011 r.²⁴). Dla chorych ze szpiczakiem mnogim, u których nawrót choroby wystąpił w ciągu >2 lat od ASCT należy rozważyć ponowne przeprowadzenie ASCT (alloSCT zalecane jest dla specyficznej grupy pacjentów np. z czynnikami wysokiego ryzyka i tylko w ramach badań klinicznych). Alternatywą dla chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej są schematy oparte na **talidomidzie, bortezomibie lub lenalidomidzie**, a także inne schematy z udziałem środków alkilujących, antracyklin czy kortykosteroidów (powtórzenie terapii I linii jest możliwe wyłącznie w przypadku, gdy remisja po terapii I linii trwała >1 rok i nie stwierdzono objawów nadmiernej toksyczności stosowanych leków u pacjenta). Ponadto, należy rozważyć udział w badaniach klinicznych.²⁵

2.9.5 Grupa ekspertów, Włochy 2012 (SIE, SIES, GITMO)

Grupa ekspertów w dziedzinie hematologii z Włoch u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim zaleca stosowanie schematu **bortezomib/pegylowana liposomalna doksorubicyna lub lenalidomid/deksametazon** i nie wskazuje terapii preferowanej. W przypadku chorych, u których nawrót nastąpił po ponad 12 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii z udziałem schematu zawierającego bortezomib rekomendowane jest ponowne zastosowanie bortezomibu, natomiast u chorych, u których nastąpił szybki nawrót lub oporność po zastosowaniu bortezomibu zalecany jest schemat lenalidomid/deksametazon.²⁶

2.9.6 Medical Scientific Advisory Group (MSAG 2012)

Według *Medical Scientific Advisory Group* (MSAG) nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka mnogiego, a wybór terapii jest uzależniony od wielu czynników, np. rodzaju poprzedniej terapii, czasu odpowiedzi na poprzednią terapię, tempa progresji choroby, stanu ogólnego chorego.²⁷

W nawrotowym lub opornym szpiczaku mnogim MSAG zaleca schematy oparte na **talidomidzie, bortezomibie, lenalidomidzie** oraz czynnikach alkilujących takich jak **melfalan** czy **cyklofosfamid**, jednak wybór leków o nowym mechanizmie działania zależy od dostępności w danym kraju, możliwości podania terapii dożylniej (np. bortezomib), działań niepożądanych poszczególnych leków w kontekście innych chorób towarzyszących.

Jeśli nawrót choroby nastąpił po >6 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii, można ponownie podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi.

Jeśli wszystkie nowoczesne leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamidu w umiarkowanych dawkach, melfalan w dawkach niemieloablacyjnych lub kortykosteroidy w niskich dawkach w celu złagodzenia objawów choroby u pacjentów, którzy nie tolerują żadnych dalszych terapii.

2.9.7 Cancer Care Ontario (CCO 2012, 2010, 2008)

Cancer Care Ontario (CCO) u chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim zaleca **lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem**.²⁸ Również **połączenie bortezomibu i pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD)** jest zalecane w leczeniu pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których nastąpił nawrót choroby w ciągu roku po zakończeniu leczenia (w tym autologicznej transplantacji komórek macierzystych), którzy kwalifikują się do dalszej chemioterapii, otrzymali mniej niż 240 mg/m² skumulowanej dawki doksorubicyny, z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory serca oraz będą w stanie tolerować mielosupresję leczenia skojarzonego. **Bortezomib w monoterapii** jest

zalecany jako preferowana opcja leczenia pacjentów z oporną na terapię lub nawrotową postacią szpiczaka, wśród pacjentów kwalifikujących się tylko do chemioterapii, ale bez możliwości zastosowania terapii łączonej bortezomib+PLD.²⁹ Pomimo braku badań RCT, **talidomid**, zwłaszcza w skojarzeniu ze steroidami lub chemioterapią (np. cyklofosfamid), jest zalecaną opcją terapeutyczną w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.³⁰

2.9.8 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2010)

Leczenie opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego było przedmiotem następujących wytycznych *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE UK)³¹:

- 1) Lenalidomid w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy uprzednio stosowali co najmniej jeden schemat leczenia – październik 2010 (NICE technology appraisal guidance TA171):
 - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, pod warunkiem, że koszt lenalidomidu dla chorych pozostających w leczeniu dłużej niż 26 cykli (każdy cykl co 28 dni; ok. 2 lata) zostanie pokryty przez producenta.
 - chorzy leczeni lenalidomidem, którzy nie stosowali uprzednio 2 lub więcej schematów leczenia powinni kontynuować leczenie do czasu, w którym chory wraz z lekarzem prowadzącym uznają za stosowne przerwanie terapii.³²
- 2) Terapia bortezomibem w leczeniu nawrotowego szpiczaka mnogiego – październik 2010 (NICE technology appraisal guidance TA129):
 - terapia bortezomibem jest zalecana u chorych z postępującym szpiczakiem mnogim w czasie pierwszego nawrotu choroby, którzy stosowali uprzednio wyłącznie jedną terapię i którzy przeszli lub nie zostali zakwalifikowani do transplantacji szpiku kostnego pod warunkiem, że:
 - odpowiedź na bortezomib będzie mierzona za pomocą surowicy białka M najpóźniej po czterech cyklach leczenia, a leczenie będzie kontynuowane tylko w przypadku chorych, którzy uzyskali pełną lub częściową odpowiedź (zmniejszenie stężenia białka M w 50% lub więcej, lub jeżeli surowica białka M nie jest mierzalna, odpowiedni sposób biochemicznej miary odpowiedzi);
 - producent pokryje pełny koszt terapii bortezomibem chorym, którzy po maksymalnie czterech cyklach leczenia uzyskali mniej niż częściową odpowiedź (definicja odpowiedzi powyżej);
 - chorzy otrzymujący terapię bortezomibem niespełniający powyższych kryteriów powinni kontynuować terapię do czasu, w którym chory wraz z lekarzem prowadzącym uznają za stosowne przerwanie terapii.³³

Zespół NICE opracował również wytyczne dotyczące stosowania bortezomibu i talidomidu w I linii leczenia szpiczaka mnogiego niebędącego przedmiotem niniejszej

analizy (NICE *technology appraisal guidance* TA228; lipiec 2011),³⁴ a w przygotowaniu znajdują się również wytyczne NICE dotyczące stosowania:

- lenalidomidu w leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego (zawieszony; ID474);
- lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym chorych po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (zawieszony; ID475);
- bortezomibu jako terapii konsolidacyjnej po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (w toku; ID529);
- bortezomibu jako terapii indukcyjnej przed autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (w toku; planowana data wydania – październik 2013; ID610)
- vorinostatu w skojarzeniu z bortezomibem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia (zawieszony; ID501).³¹

2.9.9 European Society for Medical Oncology (ESMO 2010)

Zgodnie z wytycznymi *European Society for Medical Oncology* (ESMO) opublikowanymi w 2010 roku wśród schematów stosowanych w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymienia się:

- **talidomid** stosowany najczęściej w połączeniu z deksametazonem i/lub chemioterapią (profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być stosowana zwłaszcza u chorych z podwyższonym ryzykiem powstawania zakrzepów);
- **bortezomib** stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem lub z chemioterapią;
- **lenalidomid** w połączeniu z deksametazonem.¹²

2.9.10 International Myeloma Working Group (IMWG 2009)

Zgodnie z wytycznymi *International Myeloma Working Group* (IMWG) z 2009 r. w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego zalecane są:

- **bortezomib w monoterapii** (stopień rekomendacji A, poziom dowodów Ia);[†]
- **bortezomib/doksorubicyna liposomalna** (stopień rekomendacji A, poziom dowodów Ia);[†]
- **bortezomib/deksametazon** (stopień rekomendacji A, poziom dowodów Ia);[†]
- **lenalidomid/deksametazon**, zwłaszcza u chorych z neuropatią obwodową (stopień rekomendacji A, poziom dowodów Ia);[†]
- **talidomid/deksametazon** (stopień rekomendacji B, poziom dowodów IIa);[‡]

[†] stopień rekomendacji A - rekomendacja na podstawie co najmniej 1 badania RCT dobrej jakości i spójność w formułowaniu rekomendacji; poziom dowodów Ia - dowody uzyskane z metaanalizy wyników randomizowanych badań klinicznych.

- inne metody, w tym kombinacje chemioterapii (np. doksorubicyna, cyklofosfamid, melfalan) lub nowe leki, gdy ustalone schematy leczenia zostały już wykorzystane.⁹

Dla chorych, u których nawrót nastąpił po trwałej odpowiedzi na poprzednie leczenie (odpowieź trwała dłużej niż mediana PFS) należy powtórzyć poprzedni schemat. Dla chorych, u których nawrót nastąpił po krótkotrwałej odpowiedzi na leczenie (odpowieź na leczenie trwała krócej niż mediana PFS) należy zastosować nowy schemat terapeutyczny. Wybór leku zależy od stanu zdrowia chorego, a leki uprzednio stosowane stanowią drugorzędową opcję terapeutyczną, jeśli nie zaobserwowano progresji choroby podczas stosowania danego schematu.⁹

2.9.11 Prescrire 2009

Zgodnie z wytycznymi Prescrire 2009 stosowanie lenalidomidu u chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia nie jest zalecane, gdyż nie potwierdzono przeważającej skuteczności lenalidomidu nad talidomidem lub bortezomibem. Podobnie jak talidomid, lenalidomid jest teratogeny oraz powoduje zakrzepicę żylną. Ponadto powoduje więcej zaburzeń hematologicznych niż talidomid. Z drugiej strony, lenalidomid nie zwiększa ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej, tak jak talidomid czy bortezomib (na podstawie raportu AOTM ze względu na brak dostępu do wytycznych Prescrire).¹⁴

2.9.12 Australian Prescriber 2009

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia, ponieważ powoduje lepszą odpowiedź na leczenie oraz wydłuża czas przeżycia dorosłych pacjentów z nawrotem. Ponadto, lenalidomid często jest skuteczny w przypadku wystąpienia oporności na talidomid.³⁵

2.9.13 Podsumowanie

W większości wytycznych przedstawionych powyżej w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych zalecane są schematy zawierające leki o nowym mechanizmie działania: **lenalidomid**, bortezomib oraz talidomid. W niektórych wytycznych zalecane jest stosowanie bendamustyny i pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, a także układów zawierających niestosowane wcześniej u chorego standardowe cytostatyki, w tym m.in. melfalan i cyklofosfamid. Ponadto w większości wytycznych zalecany jest udział w badaniach klinicznych.

⁺ stopień rekomendacji B - rekomendacja na podstawie dobrze przeprowadzonego badania, ale brak badań RCT; poziom dowodów IIa – dowody uzyskane z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego, nierandomizowanego badania, w tym badania fazy II lub badania kliniczno-kontrolnego.

Tabela 9. Podsumowanie możliwości zastosowania różnych terapii w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Autor	Preferowane leki/schematy leczenia	Alternatywne schematy leczenia
PGSz 2013	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid • bortezomib • talidomid • bendamustyna 	<ul style="list-style-type: none"> • pegylowana liposomalna doksorubicyna • doksorubicyna, melfalan, winkrystyna, karmustyna (BCNU), lomustyna (CCNU), cyklofosfamid, etopozyd, cisplatyna, arabinozyd cytozyny
Szczeklik 2012	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid • bortezomib • talidomid 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
PUO 2011	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid • bortezomib • talidomid 	<ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna • cyklofosfamid/deksametazon
IHiT	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib/deksametazon 	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid • melfalan/prednizon • melfalan • deksametazon • cyklofosfamid
NCCN 2013	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid/deksametazon • powtórzenie terapii indukcyjnej, jeśli nawrót pojawił się po >6 miesiącach • bortezomib • bortezomib/deksametazon • bortezomib/lenalidomid/deksametazon • bortezomib/doksorubicyna liposomalna • bortezomib/talidomid/deksametazon • karfilzomib • cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon • cyklofosfamid/lenalidomid/deksametazon • deksametazon/cyklofosfamid/etopozyd/cisplatyna (DCEP) • deksametazon/talidomid/cisplatyna/doksorubicyna/cyklofosfamid/etopozyd (DT-PACE)±bortezomib (VDT-PACE) • terapia wysokodawkowa cyklofosfamidem • talidomid/deksametazon 	<ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna • bortezomib/vorinostat • lenalidomid/bendamustyna/deksametazon
BCSH i UKMF 2012	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid • talidomid • bortezomib 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
Grupa ekspertów, Europa 2012	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid • talidomid • bortezomib 	<ul style="list-style-type: none"> • środki alkilujące, • antracykliny • kortykosteroidy
Grupa ekspertów, Włochy 2012	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid/deksametazon • bortezomib/pegylowana liposomalna doksorubicyna 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
MSAG 2012	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid • talidomid 	<ul style="list-style-type: none"> • brak

Autor	Preferowane leki/schematy leczenia	Alternatywne schematy leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib • melfalan • cyklofosfamid 	
CCO 2012, 2010 i 2008	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid/deksametazon • bortezomib/pegylowana liposomalna doksorubicyna • talidomid 	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib w monoterapii
NICE 2010	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid/deksametazon (III linia) • bortezomib (II linia) 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
ESMO 2010	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid • talidomid • bortezomib 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
IMWG 2009	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid/deksametazon • bortezomib w monoterapii • bortezomib/doksorubicyna liposomalna • bortezomib/deksametazon 	<ul style="list-style-type: none"> • talidomid/deksametazon • inne metody, w tym kombinacje chemioterapii lub nowe leki, gdy ustalone schematy leczenia zostały już wykorzystane
Australian Prescriber 2009	<ul style="list-style-type: none"> • talidomid/melfalan/prednizon • deksametazon w wysokich dawkach • cyklofosfamid/deksametazon/talidomid • bortezomib/melfalan/prednizon • lenalidomid/melfalan/prednizon 	<ul style="list-style-type: none"> • talidomid/deksametazon • bortezomib/deksametazon • lenalidomid/deksametazon • talidomid/deksametazon/bortezomib

2.10 Rekomendacje agencji HTA

Rekomendacje NICE – patrz rozdział 2.9.8.

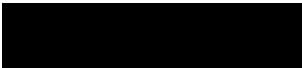
Rekomendacje AOTM – patrz rozdział 6.

Podsumowanie opinii i rekomendacji agencji HTA oraz instytucji będących członkami INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)³⁶ dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego przedstawiono poniżej.

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego rekomendowany jest przez *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) i *Scottish Medicines Consortium* (SMC) u chorych, którzy stosowali uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia oraz przez *Haute Autorité de Santé* (HAS) zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.^{32,50,53} Pozytywną rekomendację dla lenalidomidu wystawiło również *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) i *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC).^{85,86}

W leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) i *Scottish Medicines Consortium* (SMC) rekomendują lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (min. III linia leczenia) oraz bortezomib w monoterapii (min. II linia leczenia); SMC nie zaleca bendamustyny.^{32,33,50}

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego zaleca bortezomib (min. III linia), natomiast nie rekomenduje



stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem, bendamustyny oraz pegyłowanej liposomalnej doksorubicyny w skojarzeniu z bortezomibem.⁵¹

Haute Autorité de Santé (HAS) w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego rekomenduje stosowanie bortezomibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z pegyłowaną liposomalną doksorubicyną (min. II linia), z umiarkowaną siłą zaleca również lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (min. II linia).⁵³

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) i *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego rekomendują stosowanie lenalidomidu i bortezomibu, PBAC dodatkowo zaleca stosowanie talidomidu.^{85,86}

Zgodnie z *East Lancashire Medicines Management Board* (ELMMB) z 2013 r. lenalidomid rekomendowany jest wyłącznie w II linii leczenia i nie powinien być zalecany przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (czerwone światło wg klasyfikacji ELMMB).³⁷

Zgodnie z rekomendacją *Greater Manchester Medicines Management Group* (GMMMG) z 2008 roku lenalidomid powinien być stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów leczenia (≥ 3 linii).³⁸

Raporty opracowane przez *National Horizon Scanning Centre* (NHSC) przedstawiają wyniki skuteczności, bezpieczeństwa oraz oszacowania ekonomiczne dotyczące danego leku i nie dają jednoznacznych rekomendacji/zaleceń odnośnie stosowania ocenianych leków.⁴⁷

Brak opublikowanych, jasno sprecyzowanych rekomendacji i opinii wydanych przez organy regulacyjne nie wyklucza użycia lenalidomidu lub innych terapii zgodnie z ich terapeutycznym wskazaniem.

Tabela 10. Podsumowanie opinii i rekomendacji dotyczących stosowania lenalidomidu i innych leków w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Agencja HTA	Rekomendacje/Opinie/Wyniki
IQWiG – <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (Niemcy) ³⁹	nie odnaleziono
DIMDI – <i>German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information</i> (Niemcy) ⁴⁰	nie odnaleziono
G-ba – <i>the German Health Care System and the Federal Joint Committee</i> (Niemcy) ⁴¹	nie odnaleziono
LBI-HTA – <i>Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment</i> (Austria) ⁴²	nie odnaleziono
GÖG – <i>Gesundheit Österreich GmbH</i> (Austria) ⁴³	nie odnaleziono
AHRQ – <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> (USA) ⁴⁴	nie odnaleziono
VATAP – <i>VA Technology Assessment Program</i> (USA) ⁴⁵	nie odnaleziono
DECIT-CGATS – <i>Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia</i> (Brazylia) ⁴⁶	nie odnaleziono
NHSC – <i>National Horizon Scanning Centre</i> (Wielka Brytania) ⁴⁷	ocena VD (rrMM), V+PLD (rrMM), pomalidomidu (III linia), panobinostatu (rrMM), karfilzomibu (III linia), vorinostatu (rrMM)*
NETSCC – <i>NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i> (Wielka Brytania) ⁴⁸	odniesienie do rekomendacji NICE (R, V)
NHS QIS – <i>Quality Improvement Scotland</i> (Szkocja) ⁴⁹	odniesienie do rekomendacji NICE i SMC (R, V)
SMC – <i>Scottish Medicines Consortium</i> (Szkocja) ⁵⁰	pozytywna rekomendacja dla RD (min. III linia), V w monoterapii (min. II linia); negatywna rekomendacja dla bendamustyny
AWMSG – <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (Walia) ⁵¹	pozytywna rekomendacja dla V w monoterapii (min. III linia); negatywna rekomendacja dla R, V+PLD, bendamustyny
HIQA – <i>Health Information and Quality Authority</i> (Irlandia) ⁵²	nie odnaleziono
HAS – <i>Haute Autorité de Santé</i> (Francja) ⁵³	pozytywna rekomendacja dla V w monoterapii oraz V+PLD (min. II linia), bendamustyny (I linia); umiarkowana rekomendacja dla RD



Agencja HTA	Rekomendacje/Opinie/Wyniki
	(min. II linia)
CEDIT – <i>Comité d’Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques</i> (Francja) ⁵⁴	nie odnaleziono
SBU – <i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i> (Szwecja) ⁵⁵	nie odnaleziono
KCE – <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> (Belgia) ⁵⁶	nie odnaleziono
FinOHTA – <i>Finnish Office for Health Technology Assessment</i> (Finlandia) ⁵⁷	nie odnaleziono
VASPVLT – <i>State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania</i> (Litwa) ⁵⁸	nie odnaleziono
MTU-SFOPH – <i>Medical Technology Unit – Swiss Federal Office of Public Health</i> (Szwajcaria) ⁵⁹	nie odnaleziono
NOKC – <i>Norwegian Knowledge Centre for the Health Services</i> (Norwegia) ⁶⁰	nie odnaleziono
CVZ – <i>College voor Zorgverzekeringen</i> (Holandia) ⁶¹	nie odnaleziono
GR – <i>Gezondheidsraad</i> (Netherlands) ⁶²	nie odnaleziono
ZonMw – <i>the Medical and Health Research Council of The Netherlands</i> (Holandia) ⁶³	nie odnaleziono
HTA-HSR/DHTA – <i>HTA & Health Services Research</i> (Dania) ⁶⁴	nie odnaleziono
DACEHTA – <i>Danish Centre for Health Technology Assessment</i> (Dania) ⁶⁵	nie odnaleziono
DSI – <i>Danish Institute for Health Services Research</i> (Dania) ⁶⁶	nie odnaleziono
Hiszpania: OSTEBA – <i>Basque Office for Health Technology Assessment</i> ⁶⁷ , AVALIA-T – <i>Galician Agency for Health Technology Assessment</i> ⁶⁸ , UETS – <i>Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</i> ⁶⁹ , CAHIAQ – <i>Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality</i> (earlier CAHTA) ⁷⁰ , AETSA – <i>Andalusian Agency for Health Technology Assessment</i> ⁷¹ , AETS – <i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</i> ⁷²	nie odnaleziono
Age.na.s – <i>the Agency for Regional Healthcare</i> (Włochy) ⁷³	nie odnaleziono
UVT – <i>HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital</i> (Włochy) ⁷⁴	nie odnaleziono
INESSS – <i>L’Institut national d’excellence en santé et en services sociaux</i> (Kanada) ⁷⁵	nie odnaleziono
CADTH – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Kanada) ⁷⁶	nie odnaleziono

Agencja HTA	Rekomendacje/Opinie/Wyniki
MAS – <i>Medical Advisory Secretariat</i> (Kanada) ⁷⁷	nie odnaleziono
IHE – <i>Institute of Health Economics</i> (Kanada) ⁷⁸	nie odnaleziono
CENETEC – <i>Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud</i> (Meksyk) ⁷⁹	nie odnaleziono
IECS – <i>Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy</i> (Argentyna) ⁸⁰	nie odnaleziono
ETESA – <i>Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile</i> (Chile) ⁸¹	nie odnaleziono
ASERNIP-S – <i>Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical</i> (Australia) ⁸²	nie odnaleziono
AHTA – <i>Adelaide Health Technology Assessment</i> (Australia) ⁸³	nie odnaleziono
MSAC – <i>Medical Services Advisory Committee</i> (Australia) ⁸⁴	nie odnaleziono
PBAC - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (Australia) ⁸⁵	pozytywna rekomendacja dla R (II linia), V (II linia), T (rrMM)
PTAC - <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (Nowa Zelandia) ⁸⁶	pozytywna rekomendacja dla R (II linia), V (II linia)
HSAC – <i>Health Services Assessment Collaboration</i> (Nowa Zelandia) ⁸⁷	nie odnaleziono
CNHTA – <i>Committee for New Health Technology Assessment</i> (Korea)	brak strony internetowej
CDE – <i>Center for Drug Evaluation</i> (Tajwan) ⁸⁸	nie odnaleziono
HITAP – <i>Health Intervention and Technology Assessment Program</i> (Tajlandia) ⁸⁹	nie odnaleziono
MaHTAS – <i>Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia</i> (Malezja) ⁹⁰	nie odnaleziono
ICTAHC – <i>Israel Centre for Technology Assessment in Health Care</i> (Izrael) ⁹¹	nie odnaleziono

D – deksametazon; PLD - pegylowana liposomalna doksorubicyna (ang. *pegylated liposomal doxorubicin*); rrMM – nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczak mnogi (ang. *refractory/relapsed multiple myeloma*); R – lenalidomid; T – talidomid; V – bortezomib; * przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz oszacowania ekonomiczne dotyczące danego leku, jednak nie przedstawiono jednoznacznych rekomendacji/zaleceń odnośnie stosowania analizowanych leków.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim

Szczegółowe dane dotyczące lenalidomidu przedstawiono poniżej, natomiast deksametazonu – w rozdziale 4.1.

3.1 Lenalidomid (Revlimid®)

3.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lenalidomidu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*).⁹²

Tabela 11. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.

Nazwa międzynarodowa	lenalidomide
Nazwa handlowa	Revlimid®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	lek immunomodulujący (L04AX04)
Postać	kapsułka twarda: 2,5; 5; 7,5; 10; 15; 25 mg
Skład jakościowy i ilościowy	2,5; 5; 7,5; 10; 15; 25 mg lenalidomidu; odpowiednio: 73,5; 147; 144,5; 294; 289; 200 mg laktozy bezwodnej
Data dopuszczenia do obrotu	14 czerwca 2007
Data przedłużenia pozwolenia	14 czerwca 2012
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/07/391/005
Podmiot odpowiedzialny	Celgene Europe Limited 1 Longwalk Road Stockley Park Uxbridge UB11 1DB Wielka Brytania

3.1.2 Mechanizm działania

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu *Natural Killer* (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Dawkowanie

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ang. ANC) wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$ lub $< 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.

Zalecane dostosowanie dawki w trakcie leczenia i ponownego rozpoczynania leczenia

Dostosowania dawki, podsumowane poniżej, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3 lub 4 stopnia lub innych działań toksycznych 3 lub 4 stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem.

Etapy zmniejszenia dawki:

Dawka początkowa	25 mg
Poziom dawki 1	15 mg
Poziom dawki 2	10 mg
Poziom dawki 3	5 mg

Liczba płytek krwi:

Trombocytopenia

Jeśli liczba płytek krwi:	Zalecane postępowanie
najpierw zmniejszy się do $< 30 \times 10^9/l$ powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	przerwanie leczenia lenalidomidem wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie 1
ponownie zmniejszy się poniżej $30 \times 10^9/l$ powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	przerwanie leczenia lenalidomidem wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki 2 lub 3) raz na dobę. Nie stosować dawek poniżej 5 mg na dobę.

Liczba bezwzględna neutrofilii (ANC)

Neutropenia

Jeśli liczba neutrofilii	Zalecane postępowanie
najpierw zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$ powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedynym obserwowanym działaniem toksycznym	przerwanie leczenia lenalidomidem wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia	wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie 1 raz na dobę
ponownie zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$ powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	przerwanie leczenia lenalidomidem wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki 1, 2 lub 3) raz na dobę. Nie stosować dawek poniżej 5 mg na dobę.

Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revlimid u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę lenalidomidu nie był badany. Lenalidomid był stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 86 lat. Odsetek pacjentów w wieku 65 i więcej lat nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi lenalidomid z deksametazonem a placebo i deksametazon. Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej podatności osób starszych na działania niepożądane. Ze względu na większe prawdopodobieństwo występowania zmniejszonej rezerwy czynnościowej nerek u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i kontrolować czynność nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek w początkowym okresie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki
umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.)	10 mg raz na dobę*
ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania)	15 mg co drugi dzień**
krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($Cl_k < 30$ ml/min., konieczność dializowania)	5 mg raz na dobę; w dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie

* dawkę można zwiększać do 15 mg raz na dobę po 2 cyklach przy braku odpowiedzi na leczenie i przy dobrej tolerancji leczenia ze strony pacjenta.

** dawkę można zwiększać do 10 mg raz na dobę jeśli pacjent dobrze toleruje leczenie.

Po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem, dalsza modyfikacja dawki lenalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być oparta na indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie, w sposób jaki został opisany powyżej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Lenalidomid nie był oficjalnie badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Lenalidomid w kapsułkach należy zażywać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

3.1.5 Przeciwwskazania

- Kobiety ciężarne.
- Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Brak jest specyficznych doświadczeń w leczeniu przedawkowania lenalidomidu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, chociaż w badaniach z różnymi dawkami niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę do 150 mg, natomiast w badaniach z pojedynczą dawką niektórzy pacjenci otrzymali dawkę do 400 mg. Działania toksyczne ograniczające dawkę w tych badaniach miały głównie charakter hematologiczny. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie wspomagające.

3.1.7 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

W dwóch badaniach fazy III kontrolowanych placebo, grupie 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim podawano skojarzenie lenalidomidu i deksametazonu, natomiast grupie 351 pacjentów podawano placebo z deksametazonem.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi były:

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- neutropenia 4 stopnia.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, które występowały w związku z podawaniem lenalidomidu zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010), należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się o dane uzyskane podczas głównych badań klinicznych. Dane nie zostały skorygowane zgodnie z dłuższym czasem podawania leku w głównych badaniach klinicznych dla grup leczonych lenalidomidem z deksametazonem vs placebo z deksametazonem.

Tabela 12. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem.

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia/ Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych <u>Często</u> posocznica, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie zatok	<u>Często</u> zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> rak podstawnokomórkowy, rak płaskonabłonkowy ^{^*}	<u>Rzadko</u> zespół rozpadu guza [†]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenie <u>Często</u>	<u>Bardzo często</u> trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , leukopenie <u>Często</u> gorączka neutropeniczna,

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia/ Częstość występowania
	pancytopenia <u>Niezbyt często</u>	niedokrwistość <u>Niezbyt często</u>
	hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna	nadkrzepliwość, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> reakcja nadwrażliwości [^]	-
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> niedoczynność tarczycy	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> hipokaliemia, obniżony apetyt <u>Często</u> hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie	<u>Często</u> hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> utrata popędu płciowego	<u>Często</u> depresja
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> ataksja, zaburzenia równowagi	<u>Często</u> epizody mózgowo – naczyniowe, zawroty głowy, omdlenia <u>Niezbyt często</u> krwotok wewnątrzczaszkowy [^] , przemijający napad niedokrwieny, udar niedokrwieny
Zaburzenia oka	<u>Bardzo często</u> niewyraźne widzenie <u>Często</u> zmniejszona ostrość widzenia, zaćma	<u>Często</u> zaćma <u>Niezbyt często</u> ślepotą
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne	-
Zaburzenia serca	<u>Często</u> migotanie przedsionków, bradykardia <u>Niezbyt często</u> zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	<u>Często</u> zawał mięśnia sercowego [^] , migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia/ Częstość występowania
Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa [^]	<u>Często</u> ostre wyczerpanie oddechowe <u>Nieznana</u> śródmiażdżowe zapalenie pęcherzyków płucnych [†]
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> zaparcia, biegunka, nudności, wymioty <u>Często</u> krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł) [^] , ból brzucha, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	<u>Często</u> biegunka, zaparcia, nudności <u>Nieznana</u> zapalenie trzustki [†]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> niewydolność wątroby [^] <u>Nieznana</u> ostra niewydolność wątroby ^{^†} , toksyczne zapalenie wątroby [^] , cytolityczne zapalenie wątroby ^{^†} , cholestatyczne zapalenie wątroby ^{^†} , mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby ^{^†}	<u>Często</u> nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> niewydolność wątroby [^] <u>Nieznana</u> ostra niewydolność wątroby ^{^†} , toksyczne zapalenie wątroby ^{^†}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> wysypki <u>Często</u> pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, świąd, nadmierna pigmentacja skóry, egzema <u>Niezbyt często</u> odbarwienie skóry, nadwrażliwość	<u>Często</u> wysypki <u>Niezbyt często</u> obrzęk naczynioruchowy [†] <u>Rzadko</u> zespół Stevensa-Johnsona ^{^†} , toksyczna rozplywna martwica naskórka ^{^†}

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia/ Częstość występowania
	na światło	
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną <u>Często</u> obrzęki stawów	<u>Często</u> osłabienie mięśniowe, ból kości <u>Niezbyt często</u> obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> krwiomocz [^] , zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu <u>Niezbyt często</u> nabyty zespół Fanconiego	<u>Często</u> niewydolność nerek <u>Niezbyt często</u> martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Często</u> zaburzenia wzrodu	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) <u>Często</u> ból w klatce piersiowej, letarg	<u>Często</u> zmęczenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Często</u> stłuczenie [^]	-

[^]patrz poniżej: opis wybranych działań niepożądanych;

[†]zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

Neutropenia i trombocytopenia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4 stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon).

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3 i 4 stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon).

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid odnotowano zawał mięśnia sercowego, w szczególności u tych ze znanymi czynnikami ryzyka.

Zaburzenia krwotoczne

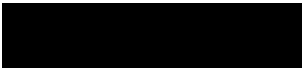
Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa), zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok z odbytu), zaburzenia nerek i dróg moczowych (krwimocz), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie), oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny).

Reakcje alergiczne

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości. W literaturze odnotowano przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

Ciężkie reakcje skórne

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*,



TEN). Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

Drugie pierwotne nowotwory

* W badaniach klinicznych pacjentów ze szpiczakiem, leczonych uprzednio lenalidomidem i deksametazonem, w porównaniu do grup kontrolnych, obejmujące głównie podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry.

Zaburzenia wątroby

Zgłaszano następujące zaburzenia wątroby (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i cholestaza (oba zaburzenia potencjalnie śmiertelne), toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby.

4 Komparatory

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”¹

Lenalidomid jest lekiem o wysokiej skuteczności, który stanowi nową wartość w leczeniu szpiczaka mnogiego. Nie można zatem mówić o jego zastąpieniu przez interwencję alternatywną, lecz o postępie w leczeniu oraz nowych możliwościach terapeutycznych z jego udziałem.

Obecnie w Polsce w analizowanym wskazaniu obok lenalidomidu stosowane są i rekomendowane następujące opcje terapeutyczne: talidomid, bortezomib, bendamustyna, cyklofosfamid, melfalan, prednizon, doksorubicyna, epirubicyna, tenipozyd, pegyłowana doksorubicyna liposomalna, deksametazon w monoterapii, etopozyd, cisplatyna.

Autorzy polskich i międzynarodowych wytycznych przedstawionych w rozdziale 2.9, dotyczących leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego zalecają schematy leczenia zawierające leki o nowym mechanizmie działania: **lenalidomid, bortezomib i talidomid**. Ponadto w przedstawionych algorytmach postępowania niejednokrotnie występuje **bendamustyna i doksorubicyna pegyłowana liposomalna** oraz układy zawierające niestosowane wcześniej u chorego standardowe cytostatyki, w tym m.in. melfalan i cyklofosfamid.

W leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) i *Scottish Medicines Consortium* (SMC) rekomendują lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (min. III linia leczenia) oraz bortezomib w monoterapii (min. II linia leczenia); SMC nie zaleca bendamustyny.^{32,33,50}

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego zaleca bortezomib (min. III linia), natomiast nie rekomenduje stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem, bendamustyny oraz pegyłowanej liposomalnej doksorubicyny w skojarzeniu z bortezomibem.⁵¹

Haute Autorité de Santé (HAS) w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego rekomenduje stosowanie bortezomibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z

pegylowaną liposomalną doksorubicyną (min. II linia), z umiarkowaną siłą zaleca również lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (min. II linia).⁵³

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) i *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego rekomendują stosowanie lenalidomidu i bortezomibu, PBAC dodatkowo zaleca stosowanie talidomidu.^{85,86}

Nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących stosowania talidomidu (wyjątek: rekomendacja PBAC z 2005 r.⁸⁵) i bendamustyny w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego – patrz rozdział 2.10.

Wskazanie rejestracyjne talidomidu dotyczy połączenia z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, co uzasadnia brak rekomendacji w postaciach opornych i nawrotowych.⁹³

Bendamustyna wskazana jest w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona), u chorych powyżej 65 roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.⁹⁴

Ponadto Rada Przejrzystości i Prezes AOTM uważają za zasadne finansowanie obu leków, tj. talidomidu i bendamustyny zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, czyli w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.^{95,96}

W związku z powyższym, można przypuszczać, że talidomid i bendamustyna rzadko będą stosowane w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego w Polsce, tym samym nie będą stanowiły komparatora dla analizowanej interwencji.

Bortezomib w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny schemat leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie szpiku lub nie kwalifikują się do niego, i jest obecnie finansowany w Polsce w ramach Programu Lekowego: *Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytowego*.^{97,98} Jest to jedyny obok lenalidomidu lek o nowym mechanizmie działania, wskazany w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego, dostępny w Polsce i finansowany ze środków publicznych. Bortezomib nie spełnia jednak kryteriów technologii najtańszej i najczęściej stosowanej (kryteria kwalifikacji do programu lekowego skutecznie zmniejszają populację chorych leczonych za pomocą tego leku), nie zostanie zastąpiony przez lenalidomid, w związku z czym nie jest rozpatrywany jako komparator dla lenalidomidu w analizowanej populacji chorych.

Do najtańszych leków powszechnie stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu należą kortykosteroidy podawane doustnie (m.in. deksametazon). Deksametazon jest

stosowany zarówno jako terapia pierwszej linii, jak i w leczeniu wznowy szpiczaka mnogiego. Deksametazon spełnia wymogi AOTM, będąc najtańszą powszechnie stosowaną istniejącą praktyką medyczną, która najczęściej będzie zastępowana przez skojarzenie z lenalidomidem w przypadku braku skuteczności.

W oparciu o przeanalizowane dane na temat polskich standardów leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oraz po uwzględnieniu wytycznych AOTM uznano, że odpowiednim **komparatorem dla lenalidomidu** w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [REDACTED] będzie **deksametazon w monoterapii**.

4.1 Deksametazon

4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące deksametazonu na przykładzie preparatu Pabi-Dexamethason (podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.). Dane dotyczące analizowanego leku opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).⁹⁹

Tabela 13. Zestawienie danych dotyczących deksametazonu.

Nazwa międzynarodowa	dexamethasonum
Nazwa handlowa	Pabi-Dexamethason
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	glikokortykosteroidy (H02AB)
Postać	tabletki, 500 µg i 1 mg
Skład jakościowy i ilościowy	500 µg deksametazonu i 82 mg laktozy, 1 mg deksametazonu i 92 mg laktozy
Data dopuszczenia do obrotu	20.12.1972
Data przedłużenia pozwolenia	15.12.2004
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	500 µg: 445/S, 2566, R/1704 1 mg: 446/S, 2567, R/1705
Podmiot odpowiedzialny	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5 95-200 Pabianice, Polska

4.1.2 Mechanizm działania

Deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy z grupy glikokortykosteroidów do stosowania doustnego o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym. Efekt przeciwzapalny jest około 7,5 razy silniejszy, natomiast wpływ na przemianę węglowodanową jest 5 razy słabszy, a na gospodarkę wodno-elektrolitową 10 razy słabszy od prednizonu. Prawie nie zatrzymuje sodu i wody w ustroju, nieznacznie zwiększa wydalanie potasu. W małych i średnich dawkach nie wywołuje nadciśnienia tętniczego. Obniża ciśnienie śródczaszkowe. Powoduje ubożenie organizmu w wapń. Znacznie silniej niż inne hormony kory nadnerczy hamuje wydzielanie kortykotropiny z przysadki mózgowej i wtórnie zmniejsza stężenie kortyzolu we krwi.

4.1.3 Zarejestrowane wskazania

Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu.

4.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawki ustala się indywidualnie zależnie od ciężkości choroby i reakcji pacjenta na leczenie. W szczególnych przypadkach, jak na przykład stres i zmiana obrazu klinicznego pacjenta może wystąpić konieczność podania większej dawki deksametazonu. Jeżeli w ciągu kilku dni nie wystąpi pozytywna reakcja na leczenie należy przerwać stosowanie glikokortykosteroidów.

Dorośli: zwykle od 0,5 mg do 10 mg na dobę zależnie od rodzaju choroby. W przypadku niektórych pacjentów może zaistnieć konieczność czasowego zwiększenia dawki. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki i kontynuować obserwację pacjenta. W krótkim teście supresji deksametazonem stosuje się 1 mg deksametazonu o godzinie 23.00 i oznacza stężenie kortyzolu w osoczu krwi pobranej następnego dnia rano. Pacjentów, u których nie zaobserwowano wzrostu stężenia kortyzolu można poddać testowi dłuższemu. Pacjentowi podaje się wówczas 0,5 mg co 6 godzin przez 2 doby. W następnych 2 kolejnych dniach podaje się co 6 godzin po 2 mg deksametazonu. Oznacza się dobowe wydalanie 17-hydroksysteroidów z moczem w dobie poprzedzającej próbę oraz w 2 i 4 dobie testu.

Dzieci: od 0,01 mg do 0,1 mg/ kg masy ciała. Dawki glikokortykosteroidów ustala się na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

4.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na deksametazon lub którykolwiek składnik produktu leczniczego.

Układowe zakażenia, o ile nie jest stosowane leczenie przeciwzakaźniowe.

Szczepienia żywymi szczepionkami u pacjentów leczonych dawkami immunosupresyjnymi.

4.1.6 Przedawkowanie

Przedawkowanie może objawiać się działaniami niepożądanymi. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące.

4.1.7 Działania niepożądane

Przewidywane działania niepożądane zależne od hamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza są związane z siłą działania leku, dawką, porą dnia i czasem trwania leczenia.

Zaburzenia endokrynologiczne: zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki, zespół Cushinga, hirsutyzm, zmniejszona tolerancja węglowodanów, zwiększenie zapotrzebowania na insulinę i leki przeciwcukrzycowe, przedwczesne kostnienie.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zwiększenie masy ciała, ujemny bilans azotowy i wapniowy, zwiększenie apetytu, zatrzymanie sodu i wody, utrata potasu, zasadowica z niedoboru potasu.

Zaburzenia układu immunologicznego: zwiększenie podatności i ciężkości infekcji z zahamowaniem ich klinicznych objawów, oporne infekcje, nawroty nieczynnej gruźlicy, zmniejszenie odpowiedzi na szczepionki i testy skórne, reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy.

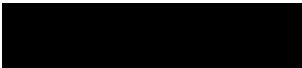
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: osteoporoza, złamania kręków i kości długich, martwica kości, zerwanie ścięgien, osłabienie siły działania mięśni.

Zaburzenia układu nerwowego: drgawki, pogorszenie padaczki, wzrost ciśnienia śródczaszkowego i obrzęk opuszki (pseudo guz mózgu), zawroty głowy, bóle głowy, uzależnienie psychologiczne.

Zaburzenia psychiczne: choroby afektywne (drażliwość, euforia, depresja i zmiany nastroju, myśli samobójcze), reakcje psychiczne (mania, omamy, urojenia, pogorszenie schizofrenii), zaburzenia zachowania, nerwowość, lęk, zaburzenia snu, zaburzenia funkcji poznawczych (dezorientacja, zaniki pamięci).

Zaburzenia oka: zaćma podtorebkowa tylna, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, jaskra, tarcza zastoinowa, wytrzeszcz, ścieńczenie rogówki i twardówki, zaostrzenie choroby wirusowej i grzybiczej oka.

Zaburzenia żołądka i jelit: niestrawność, wrzód trawienny z możliwością perforacji i krwawieniem, ostre zapalenie trzustki, zakażenie grzybicze, wrzodziejące zapalenie przełyku, wzdęcia, wymioty, nudności.



Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: upośledzone gojenie ran, sińce, ścieńczenia skóry, wybroczyny i wylewy krwawe, rumień, rozstępy, trądzik, zwiększona potliwość.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: leukocytoza, czkawka, złe samopoczucie.

Zaburzenia serca: zakrzep z zatorami, pęknięcie ściany mięśnia sercowego po świeżym zawale mięśnia sercowego, nadciśnienie.

Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu kortykosteroidów może wywołać ostrą niewydolność kory nadnerczy, niedociśnienie, zgon. Może wystąpić zespół odstawienia, w tym gorączka, katar, zapalenie spojówek, bolesne swędzące guzki na skórze, zmniejszenie masy ciała, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:¹⁰⁰

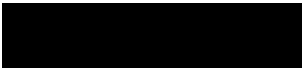
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes, PROs*; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival, DFS*; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu, ang. *progression-free survival, PFS*) lub czas do progresji (ang. *time to progression, TTP*; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).[§]

Zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez *International Myeloma Workshop Consensus Panel 1* skuteczność interwencji w szpiczaku mnogim powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie bez progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i jeśli to możliwe: czas do następnego leczenia (TNT), pięcioletnie przeżycie całkowite i dziesięcioletnie przeżycie całkowite. Szczególnie ważne jest, aby były analizowane dwie zmienne: TTP i PFS.¹⁰¹

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial, RCT*) oraz zgodnie z wytycznymi FDA, *International Myeloma Workshop Consensus Panel 1* i AOTM wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

[§]Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.



Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP).

Drugorzędowe punkty końcowe:

- przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- zgony;
- czas do odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR);
- odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. *response rate*, RR).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów;
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

6 Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTM


Zidentyfikowano następujące rekomendacje Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTM dotyczące stosowania lenalidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego:







- zgodnie z Uchwałą nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. Rada Konsultacyjna AOTM rekomenduje niefinansowanie **lenalidomidu** (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ramach wykazu leków refundowanych. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie lenalidomidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii talidomidem z deksametazonem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, po obniżeniu kosztów terapii do poziomu terapii bortezomibem;⁴
- zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Rada Przejrzystości AOTM uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.¹⁰²

Nie zidentyfikowano rekomendacji Rady Przejrzystości i Prezesa AOTM dotyczących stosowania deksametazonu w monoterapii w leczeniu szpiczaka mnogiego.



7 Dotychczasowe finansowanie

Lenalidomid jest dostępny w Polsce od 2008 roku. 



Deksametazon finansowany jest w ramach wykazu leków refundowanych i wydawany po wniesieniu opłaty ryczałtowej do wysokości limitu finansowania (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach).¹⁰³

8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Niepowodzenie wcześniejszego leczenia zdefiniowano jako populację chorych u których:

- stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia,

Wnioskowaną populację docelową stanowią chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim,

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia
Populacja wnioskowana	dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim,
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none">• lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• deksametazon
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP)• przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS)• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS)• zgony• czas do odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>, TTR)• czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR)• odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>response rate</i>, RR) ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane łącznie• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu• zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania szpiczaka mnogiego wg Durie i Salmona.	10
Tabela 2. Liczba zachorowań (1) i liczba zgonów (2) na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2010 w Polsce.	14
Tabela 3. Liczba chorych z rozpoznaniem C.90.0 w Polsce na podstawie danych NFZ.	15
Tabela 4. Stopnie zaawansowania szpiczaka mnogiego wg ISS.	16
Tabela 5. Kryteria diagnostyczne szpiczaka mnogiego.	20
Tabela 6. Częstość wykonywania badań kontrolnych u chorych na szpiczaka mnogiego.	23
Tabela 7. Kryteria odpowiedzi na leczenie.	24
Tabela 8. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego.	30
Tabela 9. Podsumowanie możliwości zastosowania różnych terapii w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.	36
Tabela 10. Podsumowanie opinii i rekomendacji dotyczących stosowania lenalidomidu i innych leków w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.	39
Tabela 11. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.	42
Tabela 12. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem.	47
Tabela 13. Zestawienie danych dotyczących deksametazonu.	55
Tabela 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	63

Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2010 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2011-2015 w Polsce.....	14
Rysunek 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2010 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2011-2015 w Polsce.....	15
Rysunek 3. Algorytm leczenia opornych/nawrotowych postaci szpiczaka mnogiego zgodnie z zaleceniami PGSz 2013.	26
Rysunek 4. Algorytm postępowania u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim wg zaleceń PUO 2011.	27
Rysunek 5. Schemat postępowania leczniczego w przypadku nawrotu szpiczaka mnogiego wg zaleceń PUO 2011.	28
Rysunek 6. Algorytm postępowania w nawrocie szpiczaka mnogiego wg zaleceń IHiT.	29

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf [04.03.2013].
- ² Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
- ³ Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 rok. Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytowe. http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011__09_Szpiczak_plazmocytowy.pdf [04.03.2013].
- ⁴ Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.
- ⁵ Jurczynszyn A. Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego. Kraków 2011.
- ⁶ Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:25-35.
- ⁷ Bird J, Owen R, D'Sa S, Snowden J, Pratt G, Littlewood T, Ashcroft J, Yong K, Cook G, Feyler S, Davies F, Morgan G, Cavenagh J, Low E, Behrens J. British Committee for Standards in Haematology (BCSH) in conjunction with the UK Myeloma Forum (UKMF). Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. January 2012.
- ⁸ Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, Chanan-Khan A. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol.* 2012 Apr 26. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09124.x.
- ⁹ Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Morgan G, Comenzo R, Sonneveld P, Kumar S, Hajek R, Giralt S, Bringhen S, Anderson KC, Richardson PG, Cavo M, Davies F, Bladé J, Einsele H, Dimopoulos MA, Spencer A, Dispenzieri A, Reiman T, Shimizu K, Lee JH, Attal M, Boccadoro M, Mateos M, Chen W, Ludwig H, Joshua D, Chim J, Hungria V, Turesson I, Durie BG, Lonial S; IMWG. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia.* 2009 Oct;23(10):1716-30.
- ¹⁰ PCE Oncology e-Rounds. Multiple myeloma: treatment options for refractory or relapsed disease.
- ¹¹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 1.2013. <http://www.nccn.org> [04.03.2013].
- ¹² Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.
- ¹³ Raporty na podstawie danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. <http://85.128.14.124/krn/> [04.03.2013].
- ¹⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-3/2012. Warszawa, luty 2013.

- ¹⁵ Mileszkin L, Prince HM. The adverse prognostic impact of advanced age in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005;46:951-66.
- ¹⁶ Greipp P, San Miguel J, Durie B i wsp. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
- ¹⁷ Dewald G, Therneau T, Larson D i wsp. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005;106:3553-8.
- ¹⁸ Jurczyszyn A, Skotnicki A. Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego. *Współczesna Onkologia* 2007;11:186-194.
- ¹⁹ Moreau P, Facon T, Leleu T i wsp. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002;100:1579-83.
- ²⁰ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2521-6.
- ²¹ Kaya H, Peressini B, Jawed I, Martincic D, Elaimy AL, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Weeks KA, Lee CM. Impact of age, race and decade of treatment on overall survival in a critical population analysis of 40,000 multiple myeloma patients. *Int J Hematol*. 2012 Jan;95(1):64-70.
- ²² Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Usnarska-Zubkiewicz L, Stella-Hołowiecka B, Walewski J, Charliński G, Jędrzejczak WW, Wiater E, Lech-Marańda E, Mańko J, Dytfeld D, Komarnicki M, Jamroziak K, Robak T, Jurczyszyn A, Skotnicki A, Giannopoulos K. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2013. *Acta Haematol Pol*. (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2013.02.006> [04.03.2013].
- ²³ Rekomendacje Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT). <http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html> [04.03.2013].
- ²⁴ Ludwig H, Beksac M, Bladé J, Cavenagh J, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Harousseau JL, Hess U, Kropff M, Leal da Costa F, Louw V, Magen-Nativ H, Mendeleeva L, Nahi H, Plesner T, San-Miguel J, Sonneveld P, Udvardy M, Sondergeld P, Palumbo A. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist*. 2011;16(4):388-403.
- ²⁵ Ludwig H, Avet-Loiseau H, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, Davies F, de la Rubia J, Delimpasi S, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Hess U, Mellqvist UH, Moreau P, San-Miguel J, Sondergeld P, Sonneveld P, Udvardy M, Palumbo A. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist*. 2012;17(5):592-606.
- ²⁶ Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, Tosi P, Palumbo A, Cavo M, Tura S. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2012 Jun;91(6):875-88.
- ²⁷ Quach H, Prince M. Medical Scientific Advisory Group (MSAG) to the Myeloma Foundation of Australia. Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma. V2 November 2012.
- ²⁸ Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M, et al. Lenalidomide in multiple myeloma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2012 May 30. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 6-5.
- ²⁹ Reece D, Kouroukis T, Haynes AE, Imrie K. Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2008 Nov 24. Program in Evidence-based Care CED-CCO Special Advice Report No.: 11.

30 Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker I, Herst JA, Meyer RM, Imrie K, and the Hematology Disease Site Group. Thalidomide in Multiple Myeloma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2010 January 20. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 6-21.

31 NICE technology appraisals; www.nice.org.uk [04.03.2013]

32 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA171: Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. Październik 2010.

33 Anderson KC et al. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA129: Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. Październik 2010.

34 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA228: Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. Lipiec 2011.

35 Osborn M, Horvath N, To LB. New drug for multiple myeloma. Aust Prescr 2009;32:95-8.

36 International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). <http://www.inahta.org/> [04.03.2013].

37 East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB). Medicines Formulary and Traffic Light Index. <http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/joint-medicines-formulary/8/8-2/> [04.03.2013].

38 Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMGM). Lenalidomide in Multiple Myeloma. GMMMGM Clinical Recommendation October 2008.

39 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <https://www.iqwig.de/index.2.en.html> [04.03.2013].

40 German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI). <http://www.dimdi.de/static/de/index.html> [04.03.2013].

41 The German Health Care System and the Federal Joint Committee (G-ba). <http://www.g-ba.de/> [04.03.2013].

42 Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment (LBI-HTA). <http://hta.lbg.ac.at/en/index.php> [04.03.2013].

43 Gesundheit Österreich GmbH (GÖG). <http://www.fgoe.org/health-promotion/infos> [04.03.2013].

44 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). <http://www.ahrq.gov/> [04.03.2013].

45 VA Technology Assessment Program (VATAP). <http://www.va.gov/vatap> [04.03.2013].

46 Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS). http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1026 [04.03.2013].

47 National Horizon Scanning Centre (NHSC). <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/> [04.03.2013].

48 NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NETSCC). <http://www.hta.ac.uk/> [04.03.2013].

49 Quality Improvement Scotland (NHS QIS). <http://www.healthcareimprovementscotland.org/home.aspx> [04.03.2013].

50 Scottish Medicines Consortium (SMC). <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [04.03.2013].

51 All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.wales.nhs.uk> [04.03.2013].

52 Health Information and Quality Authority (HIQA). <http://www.hiqa.ie/> [04.03.2013].

- ⁵³ Haute Autorité de Santé (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil [04.03.2013].
- ⁵⁴ Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). <http://cedit.aphp.fr/> [04.03.2013].
- ⁵⁵ Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU). <http://www.sbu.se/sv/> [04.03.2013].
- ⁵⁶ Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE). http://www.kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=5211 [04.03.2013].
- ⁵⁷ Finnish Office for Health Technology Assessment (FinOHTA). <http://finohta.stakes.fi/FI/index.htm> [04.03.2013].
- ⁵⁸ State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania (VASPVT). <http://www.vaspvt.gov.lt/en> [04.03.2013].
- ⁵⁹ Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health (MTU-SFOPH). <http://www.bag.admin.ch/aktuell/> [04.03.2013].
- ⁶⁰ Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC). <http://www.kunnskapsenteret.no/Home> [04.03.2013].
- ⁶¹ College voor Zorgverzekeringen (CVZ). <http://www.cvz.nl/> [04.03.2013].
- ⁶² Gezondheidsraad (GR). <http://www.gezondheidsraad.nl/> [04.03.2013].
- ⁶³ The Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw). <http://www.zonmw.nl/en/> [04.03.2013].
- ⁶⁴ HTA & Health Services Research (HTA-HSR/DHTA). <http://www.mtv.rm.dk> [04.03.2013].
- ⁶⁵ Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA). <http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx> [04.03.2013].
- ⁶⁶ Danish Institute for Health Services Research (DSI). <http://dsi.dk/> [04.03.2013].
- ⁶⁷ Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA). <http://www.osanet.euskadi.net/ostebe/es> [04.03.2013].
- ⁶⁸ Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T). http://www.sergas.es/MostrarContidos_Portais.aspx?IdPaxina=60538 [04.03.2013].
- ⁶⁹ Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). <http://www.madrid.org/lainentralgo> [04.03.2013].
- ⁷⁰ Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ). <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/ca/Du8/index.html> [04.03.2013].
- ⁷¹ Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA). <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/> [04.03.2013].
- ⁷² Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). http://www.isciii.es/htdocs/en/investigacion/Agencia_quees.jsp [04.03.2013].
- ⁷³ The Agency for Regional Healthcare (Age.na.s). <http://www.agenas.it/> [04.03.2013].
- ⁷⁴ HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital (UVT). <http://www.policlinicogemelli.it/area/?s=206> [04.03.2013].
- ⁷⁵ L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). <http://www.inesss.qc.ca/> [04.03.2013].

-
- 76 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca> [04.03.2013].
- 77 Medical Advisory Secretariat (MAS). <http://www.hqontario.ca/en/mas/mas.html> [04.03.2013].
- 78 Institute of Health Economics (IHE). <http://www.ihe.ca> [04.03.2013].
- 79 Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). <http://www.cenetec.salud.gob.mx/> [04.03.2013].
- 80 Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). <http://www.iecs.org.ar> [04.03.2013].
- 81 Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile (ETESA). <http://www.redsalud.gov.cl> [04.03.2013].
- 82 Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP-S). <http://www.surgeons.org/asernip-s> [04.03.2013].
- 83 Adelaide Health Technology Assessment (AHTA). <http://www.adelaide.edu.au/ahta> [04.03.2013].
- 84 Medical Services Advisory Committee (MSAC). <http://www.msac.gov.au> [04.03.2013].
- 85 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> [04.03.2013].
- 86 Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC). <http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac> [04.03.2013].
- 87 Health Services Assessment Collaboration (HSAC). <http://www.healthsac.net> [04.03.2013].
- 88 Center for Drug Evaluation (CDE). <http://www.cde.org.tw> [04.03.2013].
- 89 Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP). <http://www.hitap.net> [04.03.2013].
- 90 Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia (MaHTAS). <http://www.myhealthcare.gov.my/en/index.asp> [04.03.2013].
- 91 Israel Center for Technology Assessment in Health Care (ICTAHC). <http://www.health.gov.il/> [04.03.2013]
- 92 European Medicines Agency (EMA). Revlimid®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf [04.03.2013]
- 93 European Medicines Agency (EMA). Thalidomide Celgene: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf [04.03.2013]
- 94 Ministerstwo Zdrowia. Departament Polityki Lekowej i Farmacji. Levact®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://onkologia-online.pl/upload/1/417/Levact_-_ChPL.pdf [04.03.2013].
- 95 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.
- 96 Rekomendacja nr 88/2012 z dnia 29 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej albo dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.
-

⁹⁷ European Medicines Agency (EMA). Velcade: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf [04.03.2013]

⁹⁸ Program Lekowy. Leczenie szpiczaka plazmatyczno-komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C 90). <http://nfz.gov.pl/new/index.php> [04.03.2013].

⁹⁹ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Pabi-Dexamethason: Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf> [04.03.2013].

¹⁰⁰ Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

¹⁰¹ Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orłowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5.

¹⁰² Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

¹⁰³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. [10.05.2013].